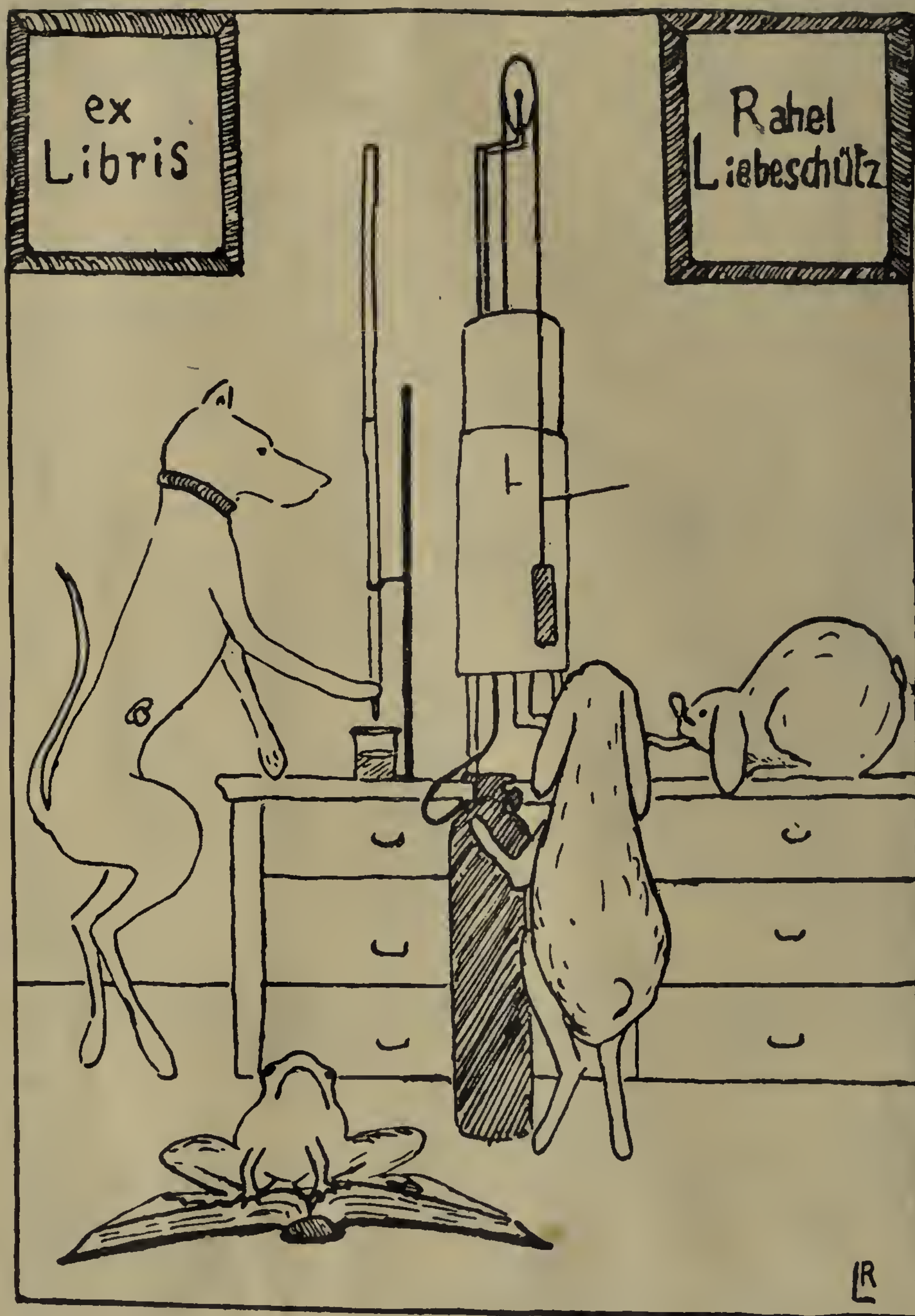
Meyer und Gottlieb

Experimentelle Pharmakologie

Sechste Auflage.


ex
Libris
Rahel
Liebeschütz
LR


22102030878

Rahel Plaut.

Die experimentelle Pharmakologie

als

Grundlage der Arzneibehandlung

Die experimentelle

Pharmakologie

als Grundlage der Arzneibehandlung

Ein Lehrbuch

für Studierende und Ärzte

von

Dr. Hans H. Meyer und **Dr. R. Gottlieb**

Wien Heidelberg

Professoren der Pharmakologie

Sechste durchgesehene Auflage

Mit 84 zum Teil farbigen Textabbildungen
und 2 farbigen Tafeln

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN — WIEN

N. FRIEDRICHSTRASSE 105 B — I. MAHLERSTRASSE 4

1922


WELLCOME
LIBRARY
INSTITUTE

Naunyn und Schmiedeberg

zugeeignet

Vorwort zur ersten Auflage.

Die experimentelle Pharmakologie im weitesten Sinne behandelt die Reaktionen lebender Organismen gegenüber chemischen Agenzien oder, was dasselbe sagt, das Verhalten der Organismen unter chemisch geänderten Lebensbedingungen: Die Pharmakologie ist ein Teil der Biologie.

Unter der unendlichen Zahl möglicher pharmakologischer Reaktionen beansprucht das Studium derjenigen ein besonderes Interesse, welche der Arzt zu Heilzwecken nutzbar zu machen sucht. Dieser Teil der Pharmakologie, die „wissenschaftliche Arzneimittellehre" im engeren Sinne, bildet die theoretische Grundlage der Arzneibehandlung. Wenn es eine ihrer Hauptaufgaben sein soll, die arzneiliche Beeinflussung von Krankheitsprozessen zu erklären, so muß sie hier in unmittelbare Berührung treten mit der allgemeinen Pathologie, d. i. dem Studium der krankhaften Störungen selbst. Mit ihr gemeinsam soll die Pharmakologie verstehen lehren, wie pathologische Änderungen von Organfunktionen durch Arzneimittel sich beeinflussen und zur Norm zurückführen lassen. Darin liegt ihre Bedeutung für den klinischen Unterricht und die ärztliche Praxis.

Die von uns gegebene Darstellung der wissenschaftlichen Arzneimittellehre schließt sich deshalb an die ärztliche Fragestellung nach dem Sitz und der Ursache krankhafter Störungen an. Wir haben die Arzneimittel von diesem Standpunkte aus in organotrope, d. h. auf die Organfunktionen gerichtete, und in ätiotrope, d. h. auf Krankheitsursachen wirkende, eingeteilt und sind bei der Beschreibung und Analyse der organotropen Arzneiwirkungen von den einzelnen Organfunktionen und deren Störungen ausgegangen.

Daß bei dieser Art der Behandlung auch vielfach auf die physiologischen Grundlagen zurückgegriffen werden mußte, scheint uns kein Nachteil zu sein, zumal seit der Entfernung der Physiologie aus dem ärztlichen Schlußexamen der experimentellen Pharmakologie in erhöhtem Maße die Aufgabe zufällt, das physiologische Wissen der angehenden Ärzte aufzufrischen und wach zu erhalten.

Dagegen mußten in unserer Darstellung eine Reihe pharmakologischer Tatsachen außer Betracht bleiben, die zwar ein wertvolles Material der Wissenschaft bilden, die sich aber einstweilen noch nicht als Bausteine in das theoretische Fundament der praktischen Arzneibehandlung einfügen lassen.

Die Arbeitsteilung haben wir kapitelweise vorgenommen, wie es in dem Inhaltsverzeichnis im einzelnen angegeben ist. Da jedoch sämtliche Abschnitte von uns gemeinsam durchgearbeitet worden sind, so dürfen wir hoffen, dem Leser ein einheitliches Ganzes zu bieten.

Wien-Heidelberg, März 1910.

Vorwort zur fünften Auflage.

Obschon uns nur eine sehr kurze Zeit für die Herausgabe der vorliegenden fünften Auflage zur Verfügung stand, haben wir doch die wichtigsten Nachträge und Verbesserungen vornehmen und insbesondere die Ergebnisse des ausländischen Schrifttums aus der Kriegszeit verwerten können. Ohnehin bieten unsere Literaturangaben nur eine kleine, als Wegweiser dienende Auswahl; sie haben den Zweck, den wissenschaftlich tätigen Nachwuchs in den Kliniken und Instituten und unter den Ärzten über den Stand pharmakologischer Fragen zu unterrichten. Dadurch soll auch ein Einblick in die Forschungsart und die Forschungsergebnisse der Pharmakologie ermöglicht werden, wie das durch andere, sonst anerkannt vortreffliche Lehrbücher, die dogmatisch gehalten sind und nur den Tatsachenstoff bringen, nicht in gleichem Maße erzielt werden kann. Wir haben uns von Anfang an die Aufgabe gestellt, den Leser durch unsere Darstellung gerade mit der Analyse pharmakologischer Vorgänge vertraut zu machen, um dadurch das physiologische Denken in therapeutischen Fragen zu fördern.

Januar 1921.

Inhalt.

Die angeführten Zahlen bedeuten die Seitenzahlen.

VII. Pharmakologie der Genitalorgane.

VIII. Pharmakologie des Kreislaufs.

XIII. Pharmakologie der Muskeln.

Pharmakologie der motorischen Nervenendigungen.

Alle Teile des Nervensystems lassen sich pharmakologisch beeinflussen; doch sind die Nervenendigungen und Nervencentren viel leichter den Giftwirkungen zugänglich als die Leitungsbahnen. Dies hängt wohl zum Teil mit der geringeren Blutversorgung der gefäßarmen Nervenstämme zusammen; vor allem aber liegen die funktionierenden Elemente der Nervenendigungen bloß, während die markhaltigen Nervenstämme durch ihre Scheide isoliert und vor dem Angriffe der Gifte besser geschützt sind. *Einleitung.*

Wir beginnen mit der Pharmakologie der motorischen Nervenendigungen, u. zw. mit der pharmakologisch gut analysierten Wirkung des Curare. Therapeutisch wird es wenig gebraucht, doch soll uns das Curare dazu dienen, einige allgemeine Begriffe der Giftwirkung zu erläutern. *Lähmung der motorischen Nervenendigungen.*

Wir halten es für zweckmäßig, erst nach dieser Erörterung die Pharmakologie des centralen Nervensystems und darauf die der sensiblen Nervenendigungen zu behandeln, endlich eine Übersicht über das vegetative Nervensystem anzuschließen.

Das südamerikanische Pfeilgift Curare (Urari, Worara), das die Indianer am Orinoco, am Amazonenstrom und in Guyana zur Jagd und im Kriege benutzen, stammt von verschiedenen Giftpflanzen aus der Familie der Loganiaceen. Verschiedene Reisende, insbesondere auch *Humboldt*[1], haben von der Bereitung des wässerigen, trockenen Extrakts, zu dem die Indianer noch allerlei fremde Zusätze machen, und von der enormen Wirksamkeit des frischen Präparats bei Verwundungen von Menschen und Tieren berichtet. Dabei war es schon *Humboldt* aufgefallen, daß das Fleisch der vergifteten Tiere ohne Schaden genossen werden kann, und daß mit Curare vergiftete Wunden ungestraft mit dem Munde ausgesaugt werden können, daß das Curare also bei Einführung in den Magen in der Regel unwirksam ist. *Curare.*

Die wirksamen Bestandteile des Extrakts sind leicht zersetzlich. Nach Europa gebracht, war deshalb das Gift, das bald das Interesse der Physiologen in hohem Grade fesselte, weit weniger wirksam als frisches Curare.

Das Curare enthält verschiedene einander chemisch nahestehende Alkaloide (*R. Böhm*[2]). Man muß unter ihnen zwei Gruppen unterscheiden: die Curarine, welche die Träger der typischen Curarewirkung sind, und die Curine, mit geringer oder ganz fehlender Curarewirkung. *Wirksame Bestandteile.*

---

[1] *Humboldt*, Reisen in den äquinoktialen Gegenden Amerikas 1799 bis 1804. 1860, Bd. 4, S. 80. Vgl. ferner über Curare *Appun*, Unter den Tropen, Jena 1870, und *Schomburgk*, Reise in Britisch-Guyana 1840—1844.

[2] *R. Böhm*, Beiträge zur Physiologie zu *C. Ludwigs* 70. Geburtstag. Leipzig 1887, S. 173; Abhandlungen der Kgl. sächsischen Akademie d. Wissenschaften. 1895, Bd. I, S. 410, XXII u. 1897, XXIV; Arch. d. Pharmazie 1897.

Die Curaresorten verschiedener Herkunft zeigen nicht bloß weitgehende Verschiedenheiten in der Intensität ihrer Wirkung, sondern auch qualitative Unterschiede. Durch die Untersuchungen von *R. Böhm* weiß man jetzt, daß in den drei wichtigsten Handelssorten, dem Tubo-Curare (versandt in Bambusröhren), dem Topf-Curare (versandt in Tontöpfen, aus dem Amazonasgebiet stammend) und dem Calebassen-Curare (in Flaschenkürbissen, meistens aus dem Orinocogebiet über Venezuela kommend), verschiedene Curarine enthalten sind. Von den genannten Sorten enthält das Tubo-Curare das am schwächsten, das Topf-Curare das am stärksten wirksame Curarin. Das Calebassen-Curare stammt hauptsächlich von Strychnos toxifera und enthält das am leichtesten zu gewinnende Curarin. Das Tubo-Curarin schädigt den Kreislauf, das Bambus-Curare ist deshalb als schlechtes Curare anzusehen; seitdem vorwiegend diese Sorten auf dem Markte sind, klagen die Physiologen über schlechtes Curare.

Wirkungsbild am Frosch. Curarin krystallisiert zu erhalten, ist bisher noch nicht gelungen. Das reinste Curarin (*Böhm*) ist bereits in Gaben von $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ *mg* (0·028 *mg* pro 100 *g*) im stande, einen Frosch in typischer Weise zu lähmen. Hingegen kommt den Curinen die eigentliche Curarewirkung nicht zu; sie sind Herzgifte, die nur störende Nebenwirkungen verursachen. Je mehr Curarin also die Curaresorte enthält und je weniger Curin, desto reiner ist die Wirkung.

Injiziert man einem Frosch eine wirksame Dosis Curare, so läßt er bald den Kopf sinken, verliert seine normale hockende Stellung und liegt auf dem Bauche auf; Reize bewirken anfangs noch kräftige Muskelaktion, bald aber werden die Bewegungen schwächer und das Tier springt nicht mehr, nur die respiratorischen Bewegungen der Kehlmuskeln werden noch durch Hautreize hervorgerufen. Endlich wird der Frosch völlig bewegungslos, und selbst auf die stärksten Reize erfolgt kein Reflex. Das Tier ist aber nicht tot: das Herz schlägt gut, es handelt sich also nur um eine „Lähmung". Da die Muskeln bei direkter Reizung gut erregbar sind, so muß die Ursache der Lähmung im Nervensystem liegen.

Analyse. Die pharmakologische Analyse, ob die Nerven central oder peripher gelähmt sind, wurde bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von *Cl. Bernard*[1] und von *Kölliker*[2] ausgeführt. Durch Unterbindung der Art. iliaca oder durch Umschnürung des Oberschenkels mit Ausschluß des Nervus ischiadicus kann man ein Hinterbein des Frosches ohne Störung der Innervation aus dem Kreislauf ausschalten. Das Blut gelangt dann in dieser Extremität nicht an die Peripherie. Vergiftet man durch Injektion am Rumpf mit Curare, so bleibt nur das unterbundene Bein von der Vergiftung verschont, der ganze übrige Frosch wird curarisiert[3]. Im unterbundenen Bein beobachtet man sowohl spontane Bewegungen als auch reflektorische bei Reizung irgendwelcher Hautstellen. Reizt man vom Rückenmark oder vom bloßgelegten Ischiadicus aus, so erhält man in dem ausgeschalteten Bein Zuckungen, in dem vergifteten nicht. Daraus folgt, daß die Funktionen des Centralnervensystems erhalten geblieben sind, daß also der Angriffspunkt des Giftes in der Nervenperipherie liegt; hier wiederum sind die Nerven-

---

[1] *Cl. Bernard* u. *Pelouze*, Compt. rend. 1850, Bd. 31, S. 533; ebenda 1856, Bd. 43, S. 824; Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857.

[2] *Kölliker*, Compt. rend. 1856, Bd. 43; Arch. f. path. Anat. 1856, Bd. 10, S. 3.

[3] Es heißt curarisieren, nicht, wie oft zu lesen ist, curaresieren, so wenig wie scheelesieren, faradaysieren, ballhornsieren statt richtig scheelisieren, faradisieren, ballhornisieren.

stämme auszuschließen, da sie, in Curarelösung eingelegt, ihr Leitvermögen nicht verlieren. Es ergibt sich also, daß das Gift die Nervenendapparate in den Skeletmuskeln außer Tätigkeit setzt, ohne andere Gebiete zu beeinflussen.

Schon *Fontana*[1] war um die Mitte des XVIII. Jahrhunderts der Erkenntnis der Nervenendwirkung sehr nahe gekommen, indem er die Unwirksamkeit des Curare auf den Nervenstamm und auf die Muskeln erwies. Da er die besonderen Nervenendapparate noch nicht kannte, verlegte er den Angriffspunkt des Giftes in das Blut. Indes spricht er bereits von dem Einwand, „daß das Viperngift und das amerikanische Gift nur auf die letzten Enden der Nerven wirken könnten, und daß dies der Grund sei, warum sie unschuldig sind, wenn man sie auf die Stämme der Nerven legt“. Da aber „die innere Substanz der Nervenstämme nicht von derjenigen unterschieden sei, welche sich an dem Ende der Nerven befindet“, so weist er diese Hypothese zurück.

Wie verhalten sich nun die sensiblen Nervenendigungen und Nervenbahnen? Sie sind in der Curarewirkung intakt. Da man von jeder vergifteten Hautstelle aus in dem nach *Cl. Bernard* geschützten Bein Reflexbewegungen auslösen kann, so folgt, daß die sensiblen Nervenendigungen erregbar geblieben sind, und daß die sensiblen Leitungsbahnen den Reiz zum Rückenmark tragen. Dieses Experiment lehrt aber auch weiter, daß die Reflexapparate im Rückenmark während der Curarisierung funktionsfähig bleiben.

Die Curarewirkung ist also auf die motorischen Endapparate beschränkt. Die motorischen Leitungsbahnen werden durch reines Curarin nicht beeinflußt.

Daß selbst die feinsten intramuskulären Nervenzweige — wenigstens in den ersten Stunden der Vergiftung — leitungsfähig bleiben, hat *Kühne*[2] in sinnreichen Versuchen am Musculus gracilis des Frosches nachgewiesen. Daß die Funktion der motorischen Nervenstämme selbst nach 24stündiger Einwirkung von wirksamen Curarinlösungen erhalten ist, und daß die Leitungsgeschwindigkeit in ihnen nicht herabgesetzt wird, haben neuere Versuche von *Garten*[3] gezeigt.

Das Curare schiebt also für die vom Centralnervensystem ausgehenden Impulse zwischen die motorischen Nervenfasern und ihre Endapparate in den Muskeln einen Widerstand ein, der bei der vollen Wirkung nicht mehr durchbrochen wird. Im Beginn der Vergiftung äußert sich der wachsende Widerstand in der zunehmenden Ermüdbarkeit der Nervenendigung, so daß bei rhythmischer Reizung immer kürzere und kürzere Zuckungsreihen erhalten werden (*Böhm, Santesson*[4]).

Folgen der Curarelähmung.

Die Folgen der Curarelähmung sind bei Fröschen und Warmblütern natürlich verschieden. Frösche können tagelang weiterleben, denn da gewisse Hautbezirke und die Mundrachenschleimhaut beim Frosch respiratorische Funktion besitzen — sie erhalten vorzugsweise venöses Blut aus der Arteria pulmonalis cutanea und geben es arterialisiert wieder ab — so genügt auch nach Aufhören aller Atembewegungen die Hautatmung, den für den Stoffwechsel notwendigen Sauerstoff zuzuführen. Der Kreislauf bleibt gut erhalten, die Harn-

---

[1] *Fontana*, Abhandlung über das Viperngift, die amerikanischen Gifte etc. Florenz 1781. Aus dem Französischen übersetzt. Berlin 1787.

[2] *W. Kühne*, Über die Wirkung des Pfeilgiftes auf die Nervenstämme. Heidelberg 1886, Festschrift des nat. med. Vereins.

[3] *S. Garten*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 243.

[4] Vgl. *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 35, S. 16; *C. G. Santesson*, ebenda 1894, Bd. 35, S. 23.

sekretion geht von statten und besorgt die Ausscheidung des Giftes. Man kann daher mit dem Harn curarisierter Frösche Curarevergiftung an anderen Fröschen erzeugen[1].

Erst viel höhere Gaben als die schon voll wirksame Dosis — etwa 30fach höhere — töten Frösche, da sie den Kreislauf schädigen, und nun kein Harn mehr abgesondert werden kann. Nach kleineren Gaben hat *Tillie*[2] auch nach einer Lähmungsdauer bis zu 25 Tagen noch Erholung der Frösche eintreten sehen.

Ganz anders sind die Folgen der gleichen Grundwirkung am Säugetier, denn mit der Lähmung der Respirationsmuskeln treten Erstickung und Tod ein, wenn nicht künstliche Atmung eingeleitet wird. Doch bleiben die Atemmuskeln (Zwerchfell) unter allen Muskeln am längsten erregbar, so daß man Kaninchen bei vorsichtiger Bemessung der gerade zur Lähmung aller übrigen Muskeln hinreichenden Gaben auch ohne künstliche Respiration stundenlang am Leben erhalten kann.

Sonstige Curarewirkungen.

Wird für künstliche Respiration gesorgt, so bleiben Herz und Gefäße von guten Curarepräparaten ganz unbeeinflußt. Die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren geht vor sich, und auch Warmblüter können sich nach Abklingen der Curarelähmung wieder erholen. Erst durch größere Gaben werden außer den motorischen Nervenendigungen auch noch andere Funktionsgebiete betroffen. Sehr große Gaben Curarin erniedrigen den Blutdruck durch eine lähmende Wirkung auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate (*Tillie*[3]). Dadurch werden die Gefäße ihres Tonus beraubt, und der Blutdruck sinkt. Ischiadicusreizung und Atmungssuspension steigern endlich den Blutdruck nicht mehr. Größere Curaremengen heben ferner die hemmende Wirkung des Nervus vagus auf das Herz auf. Die motorischen Apparate des Herzens bleiben dagegen durch Curarin unbeeinträchtigt. Auch die Nervenendigungen in der glatten Muskulatur werden durch Curare nur wenig beeinflußt (*Bidder*[4]). Der Darm bleibt selbst nach größten Gaben erregbar, und die Peristaltik dauert fort.

Von großem Interesse für die Verwendung des Curare zu Vivisektionszwecken ist die Frage nach der Beeinflussung des Centralnervensystems durch das Gift. Nach Versuchen, die *Steiner*[5] an Fischen anstellte, scheint bei diesen Tieren eine Großhirnnarkose der peripheren Lähmung voranzugehen. Ob auch bei höheren Wirbeltieren das Großhirn erheblich beeinflußt wird, ist zweifelhaft. Das Rückenmark wird sicher nicht gelähmt, nach *Tillie*[3] durch große Curaringaben sogar in der Art des Strychnins erregt. Auch läßt sich am Warmblüter im Beginn der Curarisierung eine Steigerung der Reflexerregbarkeit der vasomotorischen Centren beobachten[6].

---

[1] Vgl. *Jacabházy*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 10.
[2] *J. Tillie*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 1.
[3] *J. Tillie*, a. a. O. Vgl. auch *Joseph* u. *Meltzer*, Proc. Americ. Soc. f. Pharm. and exp. Ther. Dez. 1911.
[4] *Bidder*, Arch. f. Anat. u. Phys. 1865, S. 337.
[5] *J. Steiner*, Das amerikanische Pfeilgift Curare. Habilitationsschrift. Erlangen 1877.
[6] *Sollmann* u. *Pilcher* (Americ. Journ. of Physiol. 1910, Bd. 26, S. 233) haben nach intravenöser Einführung von Curare eine vorübergehende, aber deutliche Erregung der Vasomotorencentren nachgewiesen.

Die Wirkungen der Curarisierung auf den Stoffwechsel (*Frank* und *Voit*[1]) sind nur als Folgen der Ausschaltung der gesamten Muskelinnervation anzusehen. Die Glykosurie, die man nach Curareinjektion an Tieren und auch an Menschen beobachtet hat, ist eine inkonstante, d. h. von unbekannten Bedingungen abhängige Erscheinung (*Morishima*[2]).

Unwirksamkeit vom Magen aus.

Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß das Curare nach Einführung in den Magen völlig unwirksam bleibt, u. zw. selbst in weit größeren Gaben als den bei subcutaner Einführung tödlichen. Man hat dies anfangs darauf zurückgeführt, daß die Verdauungssäfte das Gift zerstören. Die leicht zersetzlichen Curarine werden in der Tat schon durch die Säure des Magensaftes geschädigt (*N. Zuntz*[3]); weiterhin vermag die Leber die Curarine wie viele andere Alkaloide bei ihrer Resorption vom oberen Darm aus bis zu einem gewissen Grade zu entgiften (*Polimanti*[4]). Doch erklären diese Schutzwirkungen bei weitem nicht die gewaltige Differenz zwischen der Gabengröße, die bei der Applikation per os notwendig ist, und der ungemein kleinen bei subcutaner Injektion wirksamen Curaredosis. Man hat deshalb angenommen, daß das Curare bei der Einführung in den Magen gar nicht resorbiert werde. *Cl. Bernard*[5] und *Hermann*[6] haben jedoch nachgewiesen, daß die Ursache seiner Unwirksamkeit vom Magen aus vielmehr in der im Verhältnis zur langsamen Aufsaugung raschen Ausscheidung des Giftes durch die Nieren zu suchen ist. Denn unterbindet man die Nierenarterie vor Einführung des Giftes und verhindert so eine Ausscheidung, so tritt die Wirkung auch vom Magen aus ein.

Allgemeines über die Giftwirkung.

Ehe wir weitergehen, wollen wir an diesem ersten Vergiftungsbilde einige allgemeine Gesichtspunkte über Gift- und Arzneiwirkung hervorheben. Unter der Wirkung einer chemischen Substanz verstehen wir die Gesamtheit der Veränderungen, die sie in den Funktionen des Organismus hervorruft.

Elektive Wirkung.

Die Wirkung des Curarins ist ungemein scharf gegen ein einziges funktionierendes Gebilde, die motorische Nervenendigung, gerichtet. Wir nennen dies eine elektive Wirkung. Am Orte der Injektion wirkt das Curare nicht auf das subcutane Gewebe, intravenös eingeführt wirkt es nicht auf die Blutkörperchen. Es kommt ihm also keine lokale Wirkung zu. Dagegen werden die Nervenendigungen im ganzen Körper betroffen, wo immer das Gift in genügender Menge ins Blut kommt. Wir nennen dies Fernwirkung.

Wie die Wirkung der einfachen Dosis, so ist auch die der 50fachen nur auf die motorische Nervenendigung beschränkt und läßt alle übrigen Zellen des Organismus intakt. Bei vielen anderen Giften, die gleichfalls elektive Fernwirkungen besitzen, finden wir dagegen ein anderes Verhalten; steigert man z. B. die kleinste Dosis Atropin, welche die Drüsensekretionen aufhebt, so gesellen sich alsbald Veränderungen der Pupillen und der Pulsfrequenz hinzu, und bei

---

[1] *O. Frank* u. *F. Voit*, Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 42, S. 309; vgl. dazu *H. Freund* u. *E. Schlagintweit*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 258.

[2] *Morishima*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 28.

[3] *N. Zuntz*, *Pflügers* Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 49, S. 437.

[4] *Polimanti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 17. Vgl. auch *Spandunianz*, Diss. Dorpat 1910.

[5] *Cl. Bernard*, Revue des cours scientifiques. 1865, Nr. 11.

[6] *L. Hermann*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, S. 64.

weiterer geringer Steigerung der Giftgabe werden auch noch andere Funktionen beeinflußt. Der ersten Wirkung des Atropins folgen also bald Funktionsänderungen an weiteren Angriffspunkten nach, während die Fernwirkung des Curare auch bei Anwendung eines Vielfachen der kleinsten wirksamen Dosis nur auf eine einzige Funktion gerichtet, also in besonders hohem Grade „elektiv" ist.

„Wirkungen und Folgen." Das Curare ist weiter auch ein gutes Beispiel dafür, wie verschieden sich die Folgen der gleichen Wirkung bei verschiedenen Tierarten gestalten können. Der Frosch kann tagelang die Lähmung überleben, beim Warmblüter ist Erstickung die Folge der gleichen Nervenendwirkung. Man spricht in diesem Sinne auch von primären und sekundären Wirkungen der Gifte.

Feststellung der Angriffspunkte. Die hier gegebene Analyse der Curarewirkung besteht in einer physiologischen Ortsbestimmung des hauptsächlichen Angriffspunktes. Eine solche „Ortsbestimmung" wird immer die erste Aufgabe der pharmakologischen Forschung sein. Das Wesen des Angriffs selbst haben wir bei der Curarelähmung sowie bei allen anderen pharmakologischen Wirkungen in einer chemischen oder physikalisch-chemischen Wechselwirkung des Giftes mit Bestandteilen der Zellen zu sehen. Mit welchen Bestandteilen der funktionierenden Gebilde die Reaktion vor sich geht, entzieht sich bei Curare, sowie bisher überhaupt in den meisten Fällen, einer näheren Einsicht. Dies ändert aber nichts an der prinzipiellen *Wesen der Giftwirkung.* Auffassung, daß jede Giftreaktion auf einer Veränderung des Chemismus an den physiologischen Angriffspunkten beruht. In einzelnen Fällen kennen wir auch die Zellbestandteile, mit denen die Gifte reagieren. So wissen wir vom Kohlenoxyd, daß seine Wirkung auf der Verbindung mit dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen beruht, und daß das Gift fast ausschließlich in diesen Zellen das Substrat seiner Reaktion findet. In anderen Fällen wieder können wir aus den Eigenschaften des Giftes den chemischen Angriffspunkt in den Zellen erschließen; so führt die Wirkung der Oxalsäure als Zellgift zur Erkenntnis von der Wichtigkeit der Kalksalze für das Zelleben. Bei den Alkaloiden dagegen kennen wir nur den Ort der Reaktion, wissen aber noch gar nichts von den reagierenden Protoplasmabestandteilen.

Bei der Analyse der Curarewirkung ist übrigens selbst die Ortsbestimmung nur unvollständig, denn auch der Nervenendapparat (Nervenfibrillen vor dem eigentlichen Endapparat, Endplatte und letzte Verzweigungen) ist noch ein kompliziertes Gebilde (vgl. hierüber *Herzen*[1], *Joteyko*[2] sowie *Langley*[3]). Da der curarisierte Muskel sich bei direkter Reizung wie ein normaler verhält (*W. Kühne*[4]) und ganz anders als ein Muskel, dessen motorischer Nerv degeneriert ist, so kann das Curare nicht alle nervösen Elemente ausschalten, die der Degeneration fähig sind. Es muß noch etwas zum Nervenendapparat in weiterem Sinne Gehöriges funktionsfähig bleiben: wahrscheinlich die

---

[1] *A. Herzen*, Interméd. des Biol. 1898, 15.
[2] *J. Joteyko*, Inst. Solvay Trav. IV, 1901.
[3] *Langley*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33.
[4] *W. Kühne*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860, S. 477.

sog. myoneurale Zwischensubstanz, die man neuerdings als Verbindung zwischen der eigentlichen Nervenendigung und den Muskeln annimmt[1].

Eintritt der Giftwirkung.

An irgend einer Stelle des Nervenendapparates ruft das Curare eine Veränderung des funktionierenden Protoplasmas hervor, und wir müssen uns denken, daß eben dieses Protoplasma eine Anziehung auf das Gift ausübt, sobald es in bestimmter, wenn auch sehr geringer Konzentration im Blute kreist. Dabei gibt uns Curare ein gutes Beispiel dafür, wie jene zwischen den Protoplasmabestandteilen und dem Gifte eintretende Reaktion an eine bestimmte, d. h. ausreichende Konzentration des Giftes im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten, an einen „Schwellenwert" geknüpft ist. Da der Giftgehalt des Blutes nach subcutaner oder intravenöser Injektion einer hinreichenden Dosis den Schwellenwert genügend rasch erreicht, so tritt die Reaktion und damit die Giftwirkung ein. Verteilt sich aber die gleiche Dosis auf ein größeres Tier oder tritt sie, wie dies bei der Aufnahme des Curare vom Magen aus der Fall ist, so allmählich in das Blut ein, daß gleichzeitig auch schon die Ausscheidungsvorgänge in Aktion treten können, so wird die zureichende Konzentration im Blute, der Schwellenwert, niemals erreicht, und die Giftwirkung bleibt aus.

Ist die Bindung des Curare an die Nervenendigungen einmal eingetreten, so bleibt sie trotz der raschen Ausscheidung des Giftes längere Zeit bestehen. Auch in dieser Speicherung haben wir den Ausdruck einer chemischen oder physikalisch-chemischen Affinität zwischen dem Gifte und den Protoplasmabestandteilen der Nervenendigung zu sehen. Diese Affinität ist so groß, daß schon der ganz kurz dauernde Kontakt eines Muskelpräparates mit starker Curarelösung dazu genügt, die Vergiftung von der Muskeloberfläche aus trotz gründlicher Abspülung und trotz Aufenthalts in giftfreier Lösung bis zur Vollwirkung fortschreiten zu lassen (*R. Böhm*[2]). Im weiteren Verlauf des Versuches läßt sich dabei die langsame Wiederabgabe des Giftes an die giftfreie Lösung nachweisen. Auch die Entgiftung des im lebenden Tiere vom Kreislauf aus curarisierten Muskels erfolgt äußerst langsam. Das Gift wird also sehr rasch chemisch oder durch Adsorption an die Elemente seiner Affinität in der Nervenendigung gebunden und durch diese Bindung lange festgehalten. Beim Curarin besteht daher die einmal eingetretene Vollwirkung am Frosche etwa 100mal länger, als die Giftwirkung zu ihrer Entwicklung braucht (*Jacabházy*[3]).

Abklingen der Giftwirkung.

Ebenso rätselhaft wie die enorme Wirkungsintensität vieler Alkaloide erscheint auf den ersten Blick auch das endliche Abklingen ihrer Wirkung. Beim Kohlenoxyd erklärt sich die Wiederherstellung der Funktion aus der Dissoziation des gebildeten Kohlenoxydhämoglobins; sie tritt ein, sobald der Partialdruck des Kohlenoxyds im Blutplasma, d. h. seine Konzentration in der Umgebung der giftempfindlichen Zellen, abnimmt oder auf Null herabgeht. In ähnlicher

---

[1] *Langley*, Journ. of Physiol. 1906, Bd. 33, S. 374; 1907, Bd. 36, S. 347; 1908, Bd. 37, S. 165; 1909, Bd. 39, S. 289; *Brodie* u. *Dixon*, ebenda 1904, Bd. 30, S. 447. Vgl. auch *Böhm*, Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 1908, Bd. 58, S. 265 und ebenda 1910, Bd. 63, S. 177.

[2] *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 177.

[3] *Jacabházy*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 10.

Weise, d. h. aus dem Verstehen der Bindung des Giftes an das Zellsubstrat als einer reversiblen Reaktion, müssen wir uns auch bei anderen bisher nicht so weit analysierbaren Vergiftungen die allmähliche Rückkehr der Funktion erklären (*Böhm*[1]). Beim Curarin geht die Vergiftung erst zurück, wenn der im Blute des Versuchstiers zurückgebliebene Giftüberschuß vollständig durch die Nieren ausgeschieden ist. Im ausgeschnittenen Muskelpräparat läßt sich dies gleichsam im Modellversuch durch häufige Erneuerung eines giftfreien Ringerbades nachahmen. Dabei kehrt die indirekte Erregbarkeit erst nach Stunden zurück, weil schon eine außerordentlich niedrige Konzentration im Umspülenden dazu genügt, die Dissoziation von Gift und giftempfindlichen Elementen zu verhindern.

Therapeutische Anwendung des Curare.

Die therapeutische Anwendung des Curare ist oft angestrebt worden, aber nicht über Versuche hinausgekommen. Es liegt nahe, bei Krampfzuständen, z. B. bei Strychninvergiftung, den abnormen Erregungen des Centralorgans den Zutritt zu den Muskeln durch Curare zu versperren. Da die Atembewegungen zuletzt gelähmt werden, so kann man, wie das Tierexperiment zeigt, auch ohne künstliche Respiration einen Grad der Curarewirkung unterhalten, in dem sonst wirksame Strychningaben keine Krämpfe mehr erzeugen. Eine derartige rein symptomatische Behandlung der Strychninvergiftung (vergleiche S. 22) könnte bei gleichzeitiger Eliminierung des Giftes durch Magenausspülung und durch Anregung der Diurese lebensrettend wirken, da die Krämpfe zu einer Erschöpfung der lebenswichtigen Nervencentren führen. Auch beim Menschen könnte das Leben bei Wundtetanus und Lyssa durch Unterdrückung der Krämpfe in solchen Fällen erhalten werden, in welchen die Schutzkräfte des Organismus überhaupt noch im stande sind, die Oberhand gegenüber der Infektion zu gewinnen. Ein Nachlassen der Krämpfe wurde in der Tat in einer Reihe von Tetanus- und Lyssafällen durch Curarebehandlung erreicht (*L. Vella*[2], *Busch*[3], *F. A. Hoffmann*[4], *Bergell*[5] bei Tetanus, *Offenberg*[6], *Penzoldt*[7] bei Lyssa u. a.). Bei der Dosierung wird man jedenfalls eine vollständige Lähmung mit Einschluß der Atemmuskeln vermeiden müssen, weil das Leben durch lang dauernde künstlich-mechanische Atmung zu erhalten sehr schwierig ist; auch die viel schonendere Methode des stetigen Sauerstoffeinblasens nach *Meltzer* (s. S. 22) ist nicht ganz gefahrlos.

Die Wirkungsstärke des anzuwendenden Curarepräparates muß vorher durch das Tierexperiment ausgewertet sein.

Curareartig wirkende Substanzen.

Auch zahlreiche andere Substanzen zeigen Curarewirkung. Dabei haben sich interessante Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung ergeben.

---

[1] *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 35, S. 16. Derselbe, Ebenda 1910, Bd. 63, S. 177.

[2] *L. Vella*, Compt. rend. Acad. Scienc. 1859, Bd. 49, S. 330.

[3] *W. Busch*, Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. Bonn 1867.

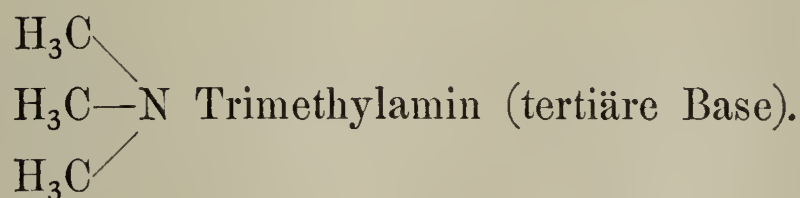
[4] *F. A. Hoffmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1879, S. 637; Arch. f. klin. Medizin 1889, Bd. 45, S. 107.

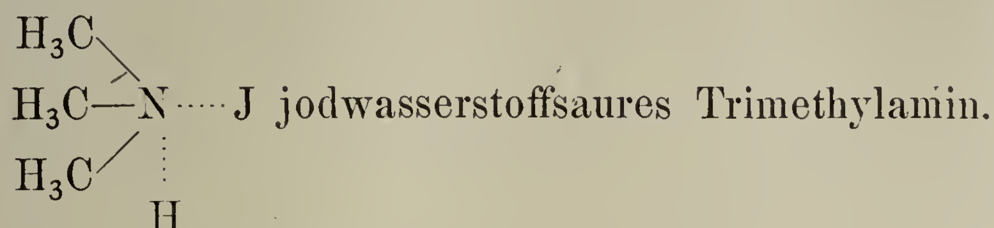
[5] *P. Bergell* u. *Levy*, Therapie der Gegenwart 1904, S. 396.

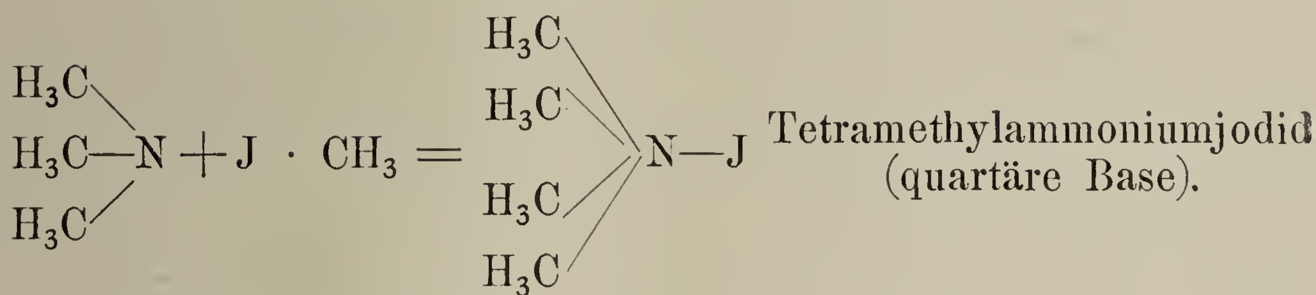
[6] *Offenberg*, Geheilte Hundswut. Bonn 1879.

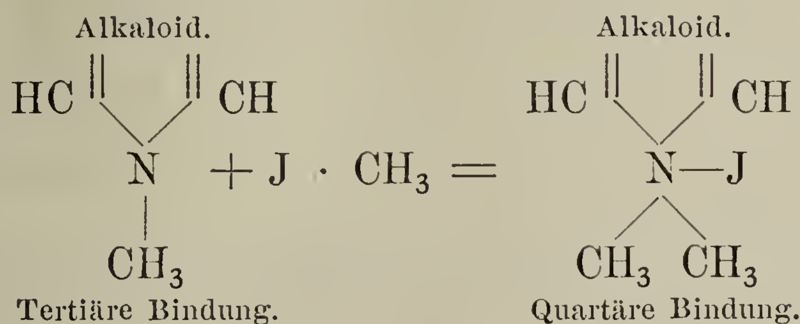
[7] *Penzoldt*, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 33.

Die charakteristische Wirkung fast aller „Ammoniumbasen“ ist die Lähmung der motorischen Nervenendigungen. Dem Chlorid des Trimethylamins[1], der tertiären Base, fehlt sie, während die Salze des Tetramethylammoniums[2], des Tetraäthylammoniums[3] sowie des Isoamyl- und Valeryltrimethylammoniums (Valearins[4]) entsprechend der quartären Bindung Curarewirkung zeigen. Auch bei zahlreichen Alkaloiden, wie Strychnin, Morphin, Chinin etc., führt der Übergang in die quartären Basen, in Methylstrychnin, in Methylmorphin, Methylchinin etc., zu mehr oder weniger stark curareartig wirkenden Körpern (*Brown* und *Fraser*[5]). In diesem Zusammenhange ist die Angabe *Böhms* wichtig, daß das Curarin selbst eine quartäre Base ist und sich durch Methylieren des an sich unwirksamen Curins gewinnen läßt.









Die lähmende Wirkung auf motorische Nervenendigungen kommt also besonders den quartären Basen zu. Dabei scheint die durch die Überführung der tertiären in die quartäre Base verstärkte Basizität der Verbindung (*Fühner*[6]) und nicht die Gegenwart bestimmter Elemente maßgebend zu sein, denn auch die analogen Basen, die an Stelle des

---

[1] Vgl. *C. G. Santesson* u. *G. Koraen*, Skandinav. Arch. f. Physiologie. 1900, Bd. 10, S. 201.

[2] *Rabuteau*, Compt. rend. Acad. d. Scienc. 1873, Bd. 76, S. 887. Vgl. auch *Jodlbauer*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1900, Bd. 7, S. 183.

[3] *Jordan*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 8, S. 15.

[4] *Schmiedeberg* u. *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 101.

[5] *Brown* u. *Fraser*, Proc. Roy. Soc. Edinburgh 1869, S. 560.

[6] *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 1.

Stickstoffes Arsen[1], Antimon, Phosphor[2], Jod[3] oder Schwefel[4] enthalten (Arsonium-, Stibonium-, Phosphonium-, Jodonium- und Sulfoniumbasen), wirken curareartig. Es wäre aber unrichtig, anzunehmen, daß ausschließlich diese Konfiguration zu curareartiger Wirkung befähigt sei. Vielmehr wirken auch eine Reihe nicht quartärer Basen (Chinolin, Pyridin, Piperidin u. a.[5]), ferner Substanzen nichtbasischen Charakters, wie z. B. der Campher am Frosch, und endlich auch Tiergifte, wie das Cobra- und Brillenschlangengift[6], mehr oder weniger curareartig. Ausgeprägte Curarewirkung haben endlich neben anderen Nervenwirkungen auch die Magnesiumsalze (*Wiki*[7], *Straub*[8]). Es ist indes wahrscheinlich, daß diese chemisch so verschiedenartigen Substanzen nicht alle den gleichen Angriffspunkt an dem Nervenendapparat besitzen, oder zwar an gleicher Stelle, aber an verschiedenen chemischen Substraten angreifen.

Als Teilerscheinung einer allgemeinen Vergiftung des Nervensystems kommt die Lähmung der motorischen Nervenendigungen auch bei vielen anderen Giften vor, z. B. bei den Substanzen der Cocaingruppe. Wendet man diese lokal an und treffen sie so die motorischen und sensiblen Nervenendigungen in genügender Konzentration, so werden nach den sensiblen auch die motorischen Nervenendapparate funktionslos, wie es sich sowohl am Nervmuskelpräparat (*Gros*[9]) als auch bei der Injektion in den Muskel des lebenden Tieres zeigen läßt (*Fröhlich* u. *H. Meyer*[10]).

Erregung der motorischen Nervenendigungen. Guanidin.

Erregenden Wirkungen sind die motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur ebenfalls zugänglich, wie man dies seit langer Zeit vom Guanidin weiß[11]. Auch die fibrillären Muskelzuckungen, die man nach Physostigmin beobachtet, müssen auf Erregung motorischer Endapparate bezogen werden[12]. Von besonderem Interesse ist der doppelseitige Antagonismus, der nach *Pal*[13] und *Rothberger*[14] zwischen Curare und Physostigmin besteht. Sie beobachteten, daß Tiere, die mit Curare gerade bis zur vollständigen

---

[1] *Bürgi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56, S. 101; *Gornaja*, ebenda Bd. 61, S. 76.

[2] *Vulpian*, Arch. de Phys. norm. et path. 1868, 1; *Lindemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, 41.

[3] *Gottlieb*, Ber. d. D. chem. Ges. 27, S. 1599.

[4] *A. Curci*, Arch. di farm. e ter. 1896, IV (Trimethylsulfinsalze).

[5] *Moore* u. *Row*, Journ. of Physiol. 1898, Bd. 22, S. 273; *Thielemann*, Inaug.-Diss. Marburg 1896.

[6] *Vollmer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 31; *Arthus*, Compt. rend. Acad. d. Scienc. 1910, Bd. 151, S. 91.

[7] *Binet*, Revue méd. de la Suisse Roman. 1892, S. 523; *Wiki*, Journ. de Physiol. et Pathol. gén. 1906, Nr. 5 und Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Ther. 1912, Bd. 21.

[8] *W. Straub*, Münchner med. Wochenschr. 1915, S. 51; *I. Markwalder*, Zeitschr. f. exp. Med. 1916, Bd. 5, S. 150.

[9] *O. Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80.

[10] *A. Fröhlich* u. *H. Meyer*, Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 9.

[11] *Gergens* u. *Baumann*, *Pflügers* Arch. 1876, Bd. 12, S. 205; *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 1 und ebenda 1911, Bd. 65, S. 401.

[12] *J. C. Rothberger*, *Pflügers* Arch. f. d. ges. Phys. 1901, Bd. 87, S. 117, daselbst Literatur.

[13] *J. Pal*, Zentralblatt f. Phys. 1900, Bd. 14, S. 255.

[14] *J. C. Rothberger*, *Pflügers* Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 92.

Lähmung der Atembewegungen und bis zum völligen Verschwinden der indirekten Muskelerregbarkeit bei Ischiadicusreizung vergiftet waren, nach intravenöser Physostigmininjektion wieder spontane Atembewegungen und normale Muskelerregbarkeit vom Ischiadicus aus zeigten. Erneute Curareinjektionen führten dann wieder zu vollständiger Lähmung.

Die Annahme liegt nahe, daß das Physostigmin infolge einer ähnlichen Affinität zur Nervenendigung das Curarin aus seiner Bindung verdrängt und daß, je nach der angewandten Gabe, d. h. den wirkenden Massen entsprechend, auch der umgekehrte Prozeß stattfindet. Es ist aber auch möglich, daß die beiden Gifte gar nicht den gleichen Angriffspunkt an dem Nervenendapparat besitzen; daß vielmehr das Curare an den „Endplatten" einen Widerstand setzt, das Physostigmin aber die noch peripherer gelegenen letzten Nervenendapparate erregbarer macht: nach einer eben zur Lähmung hinreichenden Curaregabe würde dann ein centraler motorischer Impuls den — nicht absoluten — Curarewiderstand zwar noch durchbrechen, aber doch so geschwächt zu den letzten Endapparaten im Muskel gelangen, daß er sie nicht in erfolgreiche Erregung zu setzen vermag; werden aber diese Endapparate durch Physostigmin erregbarer, d. h. anspruchsfähiger gemacht, so genügt nun der vorher unwirksame Reiz und läßt den Muskel zucken. Jede weitere Verstärkung des Curareblocks würde dann aber auch diesen Erfolg wieder schwächen oder aufheben müssen. Ebenso wie Physostigmin heben noch etliche andere Basen die Curarelähmung auf, unter andern auch das Cholin[1].

---

[1] *J. Pal,* Zentralblatt f. Phys. 1910, Nr. 1; *Abderhalden* u. *Müller,* Med. Klinik 1910, Nr. 22.

Pharmakologie des Centralnervensystems.

„Erregung" und „Lähmung".

An den motorischen Nervenendigungen finden wir die Fähigkeit, die zugeleiteten Reize auf den Muskel zu übertragen, durch Curarin aufgehoben oder herabgesetzt, durch andere Gifte hingegen gesteigert. Auch an allen anderen Nervenapparaten, insbesondere an den Centren können Arzneimittel und Gifte nur eine Steigerung oder eine Herabsetzung der Funktion bedingen, niemals aber eine qualitative Veränderung. Obgleich die Giftwirkungen also letzten Endes immer nur in einer Förderung oder einer Hemmung physiologischen Geschehens bestehen, so darf man doch nicht etwa nach dem alten Schema der „Sedativa" und „Excitantia" meinen, daß es danach nur zwei große Gruppen wirksamer Substanzen geben könne, von denen die eine die Tätigkeit des gesamten Centralnervensystems steigert, „erregt" und die andere sie herabsetzt, „lähmt"! Vielmehr wirken die meisten Gifte keineswegs an allen Angriffspunkten in gleichem Sinne.

Mannigfaltigkeit der Wirkungsbilder.

Aber selbst wenn sie die Funktionen des gesamten Centralnervensystems nur in einem Sinne beeinflussen, unterscheiden sie sich dabei schon durch das charakteristische Nacheinander ihrer Wirkungen an den verschiedenen Angriffspunkten. Es entsteht also eine große Mannigfaltigkeit der Wirkungsbilder schon allein dadurch, daß verschiedene Centralapparate jedem einzelnen Gifte gegenüber eine verschiedene Empfindlichkeit zeigen.

Der Unterschied der Empfindlichkeit der am feinsten auf das betreffende Gift reagierenden Centren und aller anderen Teile des Nervensystems ist häufig so groß, daß praktisch für die therapeutischen Wirkungen nur ein einziger Angriffspunkt in Betracht kommt. So wirkt z. B. eine brechenerregende Apomorphingabe ausschließlich auf das Brechcentrum und läßt alle anderen Teile des Nervensystems so gut wie unbeeinflußt. So wirken ferner kleine Gaben Morphin ausschließlich auf die Schmerzempfindung in der Großhirnrinde und auf das Atemcentrum; die mannigfachen Morphinwirkungen auf andere Centren treten erst bei größeren Gaben hervor. Ebenso scharf lokalisiert sind die ersten Wirkungen zahlreicher anderer Substanzen, und so folgt aus den Unterschieden in der Empfindlichkeit der verschiedenen Angriffspunkte das für jedes Wirkungsbild charakteristische Nacheinander der einzelnen Funktionsänderungen.

Neben der quantitativ verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Angriffspunkte wird die Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen aber auch dadurch bedingt, daß die einen Centren auf die gleiche Giftdosis mit Steigerung ihres Erregungszustandes antworten, andere aber mit Lähmung. Ein solches Nebeneinander von lähmenden Wirkungen auf die einen Centren und erregenden auf die anderen findet sich ungemein häufig bei den vergiftenden Gaben der central

angreifenden Arzneimittel. Die rauschartigen Zustände bis zu den Krämpfen bei aufgehobenem Bewußtsein sind dafür Beispiele (vgl. S. 30).

Zahlreiche Gifte zeigen die Eigentümlichkeit, daß sie die gleichen nervösen Apparate, welche sie anfangs erregen, in einem späteren Stadium der Wirkung oder in größeren Gaben lähmen. Die Wirkung der Blausäure auf das Atemcentrum ist dafür ein charakteristisches Beispiel. Man hat vielfach darüber diskutiert, ob hier eine Gesetzmäßigkeit vorliegt, d. h. ob jeder chemische Reiz im Beginn erregend wirken müsse; da wir aber ebensowenig an der Nervenendigung nach Curarin wie am Atemcentrum im Beginn der Morphinwirkung eine Steigerung der Erregbarkeit nachweisen können, so kann es sich keineswegs um ein allgemein giltiges Gesetz handeln.

Die qualitativ verschiedene Reaktionsweise und die quantitativ verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen funktionell zusammengehörigen Gebiete des Centralnervensystems können wir nur auf Unterschiede in den Affinitäten der Protoplasmastrukturen zu den Giften zurückführen. Unsere Kenntnisse über die chemische Physiologie des Centralnervensystems sind aber viel zu gering, um auch nur annähernde Vorstelluugen über die Art dieser verschiedenen Affinitäten zu gestatten. Doch müssen wir gerade aus der durch die Giftwirkung offenbar werdenden Mannigfaltigkeit der chemischen Verwandtschaften den Schluß ziehen, daß wahrscheinlich jedes nervöse Protoplasma von besonderer Funktion auch besondere Eigentümlichkeiten der Zusammensetzung aufweist; die elektive Aufnahme von Farbstoffen, wie sie z. B. *Ehrlich* für die vitale Methylenblaufärbung nachgewiesen hat, ist ein ähnlicher sichtbarer Beweis für die verschiedenen Affinitäten im Nervensystem.

Analyse der Giftwirkungen am Centralnervensystem.

Die Analyse der pharmakologischen Beeinflussung des centralen Nervensystems wird nach dem Gesagten im wesentlichen eine Feststellung des Angriffspunktes, resp. der Reihenfolge der verschiedenen Angriffspunkte sein. Wir beginnen mit der Betrachtung erregender Giftwirkungen, u. zw. mit der Besprechung des Strychnins.

Strychnin.

Strychnin.

Das Strychnin kommt neben Brucin in Strychnosarten (Familie der Loganiaceen) vor, die aus dem tropischen Asien und Afrika stammen.

Vorkommen.

In dem in Indien einheimischen Baum Strychnos Nux vomica ist Strychnin m Holz, in der Wurzel und in den Samen enthalten. Die an der Oberfläche behaarten, scheibenförmigen Samen aus den fleischigen Früchten des Baumes, die sog. Krähenaugen oder Brechnüsse, die gepulvert zum Vertilgen von Ratten u. s. w. dienen, sind besonders strychninreich. Sie enthalten etwa 1·3% Strychnin und daneben noch etwa 1·7% Brucin, das pharmakologisch dem Strychnin sehr nahe steht und wahrscheinlich als Dimethoxylstrychnin aufzufassen ist.

An Brucin weit reicher ist die Rinde des Baumes, die sog. falsche Angosturarinde. Auch die sog. Ignatiusbohnen von Strychnos Ignatii enthalten viel Strychnin (bis 2%) und daneben wieder Brucin, ebenso die Samen von Strychnos Tieuté und anderer Strychnosarten, die zum Teil als Pfeilgifte von Malayenstämmen gebraucht werden.

Gesteigerte Reflexerregbarkeit.

Die Hauptwirkung des Strychnins ist elektiv gegen die reflexübertragenden Apparate im centralen Nervensystem gerichtet. Wenn

die Reflexe bei pathologischen Störungen daniederliegen, sind kleine Strychningaben im stande, sie wieder hervorzurufen. Toxische Gaben bewirken eine derart gesteigerte Erregbarkeit der Reflexapparate, daß die geordneten Bewegungskombinationen nicht bloß in abnormer Intensität zu stande kommen, sondern bald auch in abnormer Ausbreitung. In der Norm findet die Ausstreuung der Reize im Rückenmark nach festen Gesetzen statt, so daß nach Reizung bestimmter sensibler Nerven bestimmte Bewegungen und Bewegungskombinationen zu stande kommen. Bei voll entwickelter Strychninvergiftung erhält man dagegen durch jeden Einzelreiz, welcher die Sinnesorgane trifft, eine gleichzeitige Contraction sämtlicher Skeletmuskeln, den Tetanus.

Injiziert man einem Frosch $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ *mg* Strychninnitrat, so zeigt er bald eine Veränderung der auf Berührung eintretenden spinalen Reflexe. Während ein normaler Frosch auf leise Berührung überhaupt keine Bewegungen der Extremitäten ausführt und auf starke Tastsinnreize nur reagiert, wenn sie gewisse empfindliche Stellen treffen, so genügt nach Strychnin jede Berührung, um energische Reflexe auszulösen. Erschütterungen, die sonst unwirksam sind, führen bei dem übererregbar gewordenen Reflexapparat zu Streckbewegungen. Endlich schließt sich an irgend einen sensiblen Reiz ein Tetanusanfall an.

Tetanus. Unter Tetanus versteht man eine sekunden- bis minutenlang andauernde tonische Contraction aller Skeletmuskeln, die sich aus blitzschnell einander folgenden Einzelcontractionen der Muskeln zusammensetzt. Die einzelnen Krampfanfälle werden durch längere oder kürzere Pausen voneinander getrennt; diese Intervalle können aber auch so kurz sein, daß der Körper einige Zeit hindurch völlig steif und unbeweglich wird. Da bei gleichzeitiger Contraction aller Skeletmuskeln die Extensoren über die Flexoren überwiegen, so kommt es zur Streckstellung der Extremitäten und des Rumpfes.

Der Frosch könnte in diesem Zustande wochenlang leben, da seine Hautatmung für den trägen Stoffwechsel genügt. Der Tetanus als solcher tötet Frösche auch bei tagelanger Dauer nicht; nach anderen tetanisierenden Giften, z. B. Tetanustoxin oder gewissen Polysulfiden (*E. Harnack*[1]), leben sie wochenlang, und auch Strychnin ruft in ganz kleinen Gaben (*Bongers*[2]) einen 8—14 Tage lang dauernden Zustand maximal gesteigerter Reflexerregbarkeit hervor, in dem jeder Reiz mit Streckkrampf beantwortet wird. Wenn dennoch etwas größere Strychningaben beim Frosch rasch zum Tode führen, so kann dies nicht eine Folge des Tetanus an sich sein, sondern hängt mit anderen Wirkungen des Giftes zusammen, auf die wir noch zurückkommen.

Analyse. Eine nähere Analyse der Erscheinungen lehrt, daß der Angriffspunkt des Tetanus im Rückenmark zu suchen ist. Seine centrale Natur wird dadurch erwiesen, daß ein aus dem Kreislauf ausgeschaltetes Bein an den Krämpfen teilnimmt, daß diese aber nach Durchschneidung des Nerven aufhören (*Johannes Müller*[3], *Kölliker*[4]). Die Streckkrämpfe von Fröschen, denen man vorher das Halsmark durchschnitten hat,

---

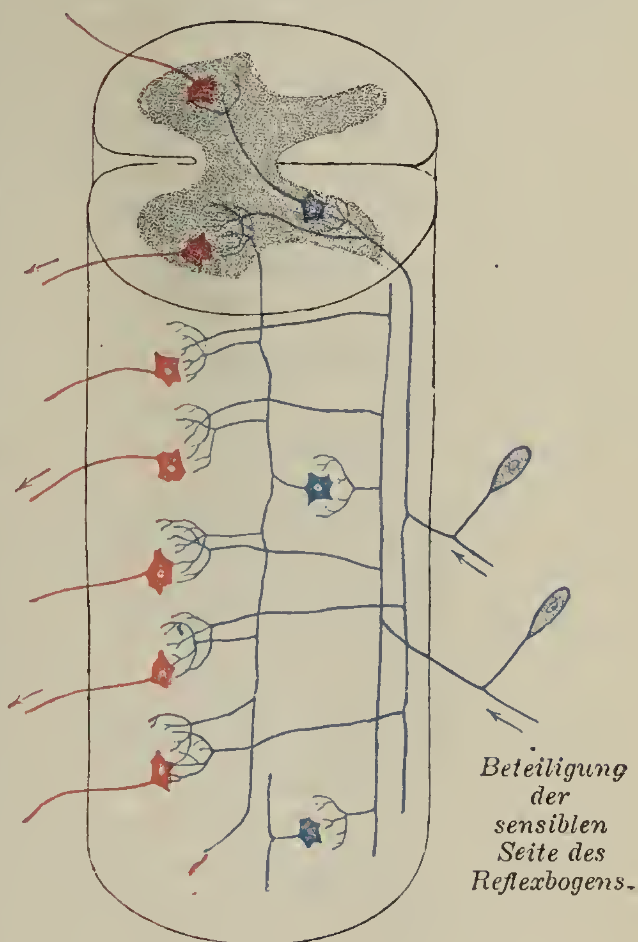
[1] *E. Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, S. 156.
[2] *P. Bongers*, Arch. f. Anat. u. Phys. 1884, S. 331.
[3] *Johannes Müller*, Handbuch d. Phys. d. Menschen. 1844, S. 49.
[4] *Kölliker*, *Virchows* Arch. 1856, Bd. 10, S. 239.

unterscheiden sich in keiner Weise von denen intakter Frösche; zerstört man dagegen das Rückenmark, so hört der Tetanus auf. Der Hauptangriffspunkt des Strychnins liegt also im Rückenmark. Indes schließt dies nicht aus, daß Reflexvorgänge in den höheren Teilen des centralen Nervensystems in gleicher Weise durch Strychnin gesteigert werden.

Tetanus ein Reflexkrampf.

Die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks auf taktile Reize oder Erschütterung ist in der Strychninwirkung bis zum tonischen Krampf aller Muskeln gesteigert. Daß der Tetanus ein Reflexkrampf ist, und daß zunächst die receptorischen Teile des Reflexbogens durch Strychnin übererregbar werden, geht schon aus einem von *Hermann Meyer*[1] im Jahre 1846 angestellten Versuch hervor: nach Durchschneidung sämtlicher hinterer Rückenmarkswurzeln bleiben beim Frosche die Krämpfe aus. Die leiseste Berührung eines centralen Wurzelstumpfes genügt aber, um heftigsten Tetanus auszulösen. Ebenso hört der Tetanus auf und der Frosch wird schlaff, wenn man die Haut durch Bepinseln mit Cocainlösung anästhesiert und dadurch alle sensiblen Erregungen von seiten der Tastnerven ausschaltet (*Poulsson*[2]). Nach den kleinsten Dosen Strychnin ($^{1}/_{50}$—$^{1}/_{100}$ *mg*) genügt schon die Fernhaltung aller äußeren Reize und Erschütterungen, um den Ausbruch der Krämpfe zu verhindern. Es wird also zunächst die Erregbarkeit des reizempfangenden Anteils im Reflexbogen den physiologischen Reizen gegenüber enorm gesteigert.

Fig. 1.



Schema des Rückenmarks.
Blau: receptorische Zellen und Bahnen;
Rot: motorische Zellen.

Beteiligung der sensiblen Seite des Reflexbogens.

Neueren Untersuchungen ist aber eine noch genauere Lokalisation des Angriffspunktes gelungen. Auch nach Isolierung des Rückenmarks von allen äußeren Einflüssen (quere Rückenmarksdurchschneidung und Durchtrennung aller hinteren Wurzeln) tritt beim Hunde nach Strychninvergiftung noch typischer Tetanus auf (*Sherrington*[3]). Da nun das gleiche Resultat auch noch 6 Wochen nach der gleichen Operation, also nach vollständiger Degeneration aller afferenten Neurone erhalten wird (*Fröhlich* und *H. Meyer*[4]), so können weder die aus den sensiblen Wurzeln stammenden Neurone, noch die vom Hirn absteigenden Neurone der Angriffspunkt der Strychninwirkung sein. Es müssen vielmehr selbständige Neurone sein, die weder nach der Durchschneidung der hinteren Wurzeln, noch nach Rückenmarksdurchschneidung degenerieren. Solche Neurone sind die in den Hinterhörnern gelegenen receptorischen Schaltzellen (Strangzellen) mit ihren Fortsätzen. Diese

---

[1] *H. Meyer*, Zeitschr. f. rationelle Med. 1846, Bd. 5, S. 257.
[2] *E. Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 26, S. 22.
[3] *Sherrington*, Phil. Transact. Roy. Soc. 1898, Bd. 190, S. 160.
Fröhlich u. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 55.

Schaltneurone scheinen der Teil des reizempfangenden Apparates zu sein, an dem das Strychnin angreift (*Fröhlich* und *H. Meyer*[1]).

Die Übererregbarkeit der receptorischen Schaltneurone und die ungehemmte Ausbreitung der Erregung durch ihre Verbindungswege zu den motorischen Vorderhornzellen macht es verständlich, daß in der Strychninwirkung die minimalste Erregung sich von einem Punkte des Rückenmarks auf große Teile der Körpermuskulatur ausbreiten kann. Daraus folgt der Typus der Muskelaktion: es sind nicht ungeordnete oder fibrilläre Zuckungen, sondern koordinierte gleichzeitige Contractionen ganzer Muskelgruppen. Nach unserer Kenntnis vom Bau des Rückenmarks können solche koordinierte Bewegungsakte nur durch Vermittlung der überall miteinander durch ungezählte Kollateralen und Anastomosen verbundenen receptorischen Neurone erzeugt werden, deren normale oder anormale Erregung sich, je nach den vorhandenen Bahnungen (Verwandtschaften) oder Widerständen, nah oder weit verbreiten und auf motorische Neurone entsprechend übertragen kann[2], während letztere für sich isoliert und nicht im stande sind, Erregungszustände aufeinander zu übertragen. Es ist in der Tat noch nie gelungen, durch künstliche Erregung eines motorischen Nerven in einem anderen motorischen Neuron eine Erregung mit auszulösen. Das auf voranstehender Seite gegebene Schema des Rückenmarkes bringt diese Verhältnisse zur Anschauung.

Auf Grund dieser anatomischen Tatsache haben zuerst *Houghton* und *Muirhead*[3] durch lokale Applikation des Strychnins auf das freigelegte Rückenmark des Frosches den experimentellen Beweis erbracht, daß das Strychnin in den verzweigten receptorischen Teilen des Reflexbogens angreifen muß. Und *Baglionis*[4] instruktive Versuche am isolierten, nur mit den Hinterbeinen verbundenen Hirn-Rückenmarkspräparate der Kröte haben dasselbe Resultat noch eindeutiger erwiesen.

Houghton und *Muirhead* bringen auf einen eng begrenzten Teil des freigelegten Rückenmarkes eines Frosches, dessen Blut- und Lymphcirculation aufgehoben ist, eine Spur Strychnin. Nach wenigen Sekunden läßt sich dann folgendes beobachten: Wird ein leichter taktiler Reiz an einer Hautstelle gesetzt, die dem vergifteten Rückenmarksegment entspricht, so erfolgt Streckkrampf des ganzen Tieres; wird aber eine beliebige andere Hautstelle gereizt, so ruft sie nur die gewöhnliche örtlich begrenzte Reflexbewegung hervor, und selbst die dem vergifteten Segment entsprechenden motorischen Apparate bleiben ruhig. Von der vergifteten Rückenmarkstelle aus und nur von dieser breitet sich die Explosion über den ganzen Körper aus, ergreift also auch alle unvergifteten motorischen Vorderhornzellen. Da dies aber nur mittels der miteinander überall durch Anastomosen verknüpften receptorischen Zellapparate geschehen kann, so muß in diesen der Sitz der abnorm heftigen und ungehemmten Explosion angenommen werden.

Die Übererregbarkeit der Schaltneurone führt zu abnorm intensiven und abnorm ausgebreiteten Reflexbewegungen. Diese gehen aber unter Erhaltung normaler Bewegungskoordination vor sich. Weiterhin greift die Strychninwirkung jedoch von den in den Hintersträngen gelegenen receptorischen Schaltzellen auch auf Teile des Reflexbogens über, die im ventralen Rückenmark liegen. Infolge dieser weiteren Veränderung muß der sonst durch mannigfache Hemmungen be-

---

[1] *Fröhlich* u. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 55.

[2] Vgl. *Exner*, Entwurf zu einer Erklärung der psychischen Erscheinungen 1894, S. 59.

[3] *Houghton* u. *Muirhead*, Med. News 1895.

[4] *Baglioni*, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1909, Bd. 9, S. 1.

schränkte und geordnete Übergang der Erregung von den afferenten Endbäumchen des receptorischen Systems zu den motorischen Vorderhornzellen (vgl. Fig. 1) derart erleichtert werden, daß anstatt einer geordneten Verteilung des Erregungsstromes bald auf die Agonisten, bald auf die Antagonisten nunmehr ein gleichmäßiges Überfließen auf alle motorischen Zellen erfolgt. Dadurch entsteht ein zweites für die volle Strychninwirkung charakteristisches Phänomen: die gleichzeitige Erregung der sich sonst gegenseitig hemmenden Agonisten und Antagonisten im Tetanus.

Mitbeteiligung auch der motorischen Seite.

Diese Auffassung[1] gründet sich insbesondere auf Untersuchungen von *Dusser de Barenne*[2], der bei strenger Lokalisation der Strychninapplikation auf der dorsalen Seite des Rückenmarks nur sensible Erregungen (Sensibilitätsstörungen) und erhöhte Reflexe, u. zw. streng regionär in den von den vergifteten Rückenmarksegmenten versorgten Gebieten auftreten sah, Tetanus aber nur, wenn auch die ventralen motorischen Rückenmarkselemente gleichzeitig mitvergiftet wurden. Das Strychnin greift also sowohl an der sensiblen als auch an der motorischen Seite des Reflexbogens im Rückenmark an. Bei der voll entwickelten Strychninwirkung vom Blute aus sind natürlich beide Angriffspunkte beteiligt.

Wenn *Dusser de Barenne* die sensible Seite (Dorsalfläche) in der Armgegend des Froschrückenmarks streng lokal mit Strychnin vergiftete, so traten in den Vorderextremitäten nur Wischbewegungen und vereinzelte Zuckungen auf. Wurde nun auch auf die motorische Seite des Reflexbogens (Ventralfläche) Strychnin aufgebracht, aber streng lokal nur im Niveau der Beinsegmente, so ergab die Reizung der Haut einer Hinterpfote doch nur normale Reflexe; der Reflex passiert eben in diesem Falle eine unvergiftete sensible Zelle im Niveau der Beinsegmente, und die Vergiftung der motorischen Zellen daselbst genügt nicht zur Entstehung des Tetanus. Dagegen führte in dem Versuche Reizung der Haut an den Vorderpfoten zu typischem Tetanus in den hinteren Extremitäten, denn in diesem Falle traf der Reiz eine vergiftete sensible Zelle des Armniveaus und erzeugte in der gleichfalls vergifteten Vorderhornzelle des Beinniveaus die abnorme Reaktion. Die Vorderextremitäten gerieten aber auch in diesem Falle nicht mit in Tetanus, denn hier waren nur die sensiblen Elemente vergiftet, nicht aber auch die zugehörigen motorischen.

Die Neurone des Rückenmarks sind also im Strychnintetanus in eigenartiger Weise[3] verändert, u. zw. mit einem zweifachen Erfolg; erstlich werden statt normaler kurz dauernder und submaximaler Reflexzuckungen jetzt nur noch maximale und anhaltende, d. h. tetanische Muskelcontractionen ausgelöst, und zweitens beschränken sich diese reflextetanischen Zuckungen nicht auf die dem eben gereizten sensiblen Neuron zunächst verwandten, d. h. in der Norm allein von ihm reflektorisch erregten motorischen Apparate, sondern ergreifen alle motorischen Apparate des ganzen Körpers, u. zw., was besonders hervorzuheben ist, auch die entsprechenden Antagonisten.

Theorie der Strychninwirkung.

Für das Verständnis beider Erscheinungen genügt die Vorstellung, daß durch das Strychnin in dem receptorischen Apparat des Rückenmarks gewisse Hemmungen beseitigt werden. Es ist sehr wahr-

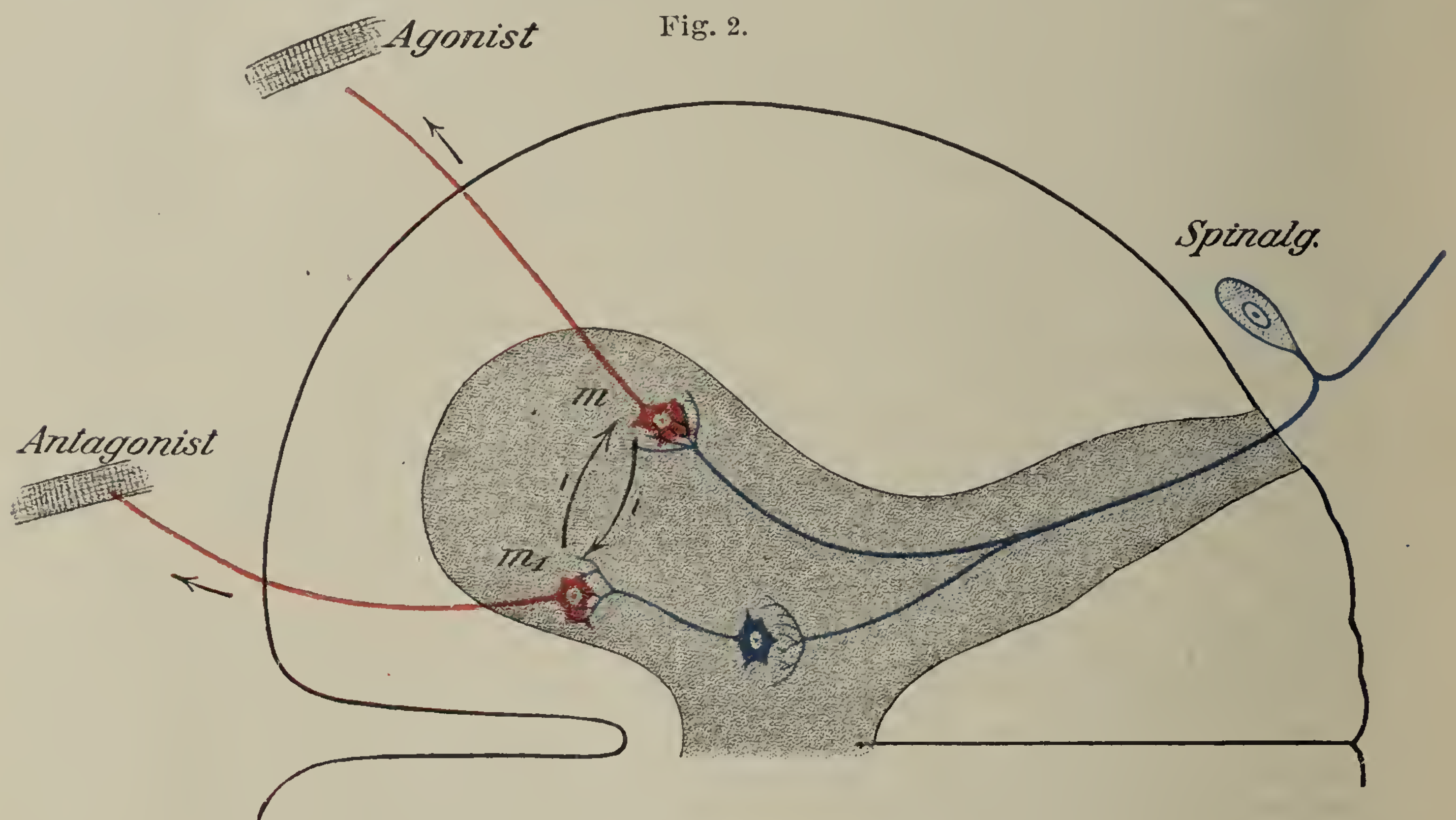
[1] *Fröhlich* u. *H. Meyer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 55.

[2] *Dusser de Barenne*, Zentralblatt f. Phys. 1910, Bd. 24, Nr. 18, sowie Folia neuro-biologica 1911, Bd. 5 u. 6.

[3] Vgl. dazu auch *P. Hoffmann*, Arch. f. Physiol. 1910, Suppl. S. 233.

scheinlich, daß in den sensiblen (receptorischen) Zellen Hemmungen bestehen, die es verhindern, daß bei einer Erregung die gesamte in ihnen aufgespeicherte Energie, ihre vorhandene Ladung, ganz ausgegeben wird; sie können deshalb normalerweise nur intermittierend arbeiten oder, wie *Baglioni*[1] es näher ausgeführt hat, sie haben ein Refraktärstadium — entgegen den motorischen Vorderhornganglienzellen, die sich auf direkten Reiz kontinuierlich, d. h. tetanisch entladen[2]. Darauf beruht es, daß sich reflektorisch, d. h. durch Vermittlung der sensiblen Apparate normalerweise nie ein Muskeltetanus auslösen läßt, wohl aber durch direkte Reizung motorischer Ganglien. Wird durch Strychnin die Refraktäreigenschaft der sensiblen Apparate

Fig. 2.



Schema der intracentralen Hemmungen im Rückenmark.

beseitigt, so geben auch sie jetzt ungehemmte kontinuierliche Erregungen und bewirken tetanische Contractionen.

Es werden aber auch noch Hemmungen anderer Art durch Strychnin beseitigt, u. zw. solche, die im normalen Zustande des Rückenmarks die Fortleitung der Erregung eines sensiblen Neurons auf die gesetzmäßig gebahnten Wege zur motorischen Seite des Reflexbogens beschränken und das Überspringen auf Nebenbahnen verhindern. Die Nebenbahnen sind so vielfältig verbreitet und verzweigt, daß im Prinzip von jedem sensiblen Punkt aus auf vielleicht alle motorischen Zellen eine Erregung übertragen werden könnte; in der Norm läuft aber die Erregung auf dem kürzesten oder gebahntesten Wege zu der nächstverwandten motorischen Zelle, zu allen übrigen aber nur in unmerklicher und unwirksamer Stärke[3]. Anders in der Strychninwirkung! Darauf beruht die abnorme Ausbreitung der Reflexe.

---

[1] *Baglioni,* Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. 4. S. 113.

[2] Vgl. *Birge, Dubois'* Arch. 1882, S. 481; *Baglioni,* Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, X, S. 87.

[3] Vgl. *Exner,* l. c. S. 58, 59.

Endlich fallen in der vollen Strychninwirkung noch weitere Hemmungen fort, die normal den Übergang der Erregung auf die motorischen Zellen regeln. Aus *Sherringtons*[1] grundlegenden Untersuchungen wissen wir, daß die Erregung eines Agonisten, z. B. eines Beugemuskels, normalerweise unmittelbar mit einer Hemmung seines Antagonisten, z. B. des entsprechenden Streckers, verbunden ist, daher denn niemals beide zugleich reflektorisch in Contraction versetzt werden können. Man mag sich dies so vorstellen, daß zwischen zwei antagonistisch koordinierten motorischen Zellen ein dauernd bereiter gegenseitiger Hemmungsmechanismus tätig ist, der bewirkt, daß, wenn die eine Zelle m (vgl. Fig. 2) erregt, die antagonistische m_1 automatisch gehemmt wird.

Dieser Mechanismus ist im Schema durch die doppelten Pfeile mit negativen Zeichen angedeutet. In der Norm erreicht die vom Spinalganglion eintretende Erregung nur die zugehörige Zelle m in wirksamer Stärke, zu m_1 dagegen gelangt nur ein unmerklicher Rest, denn der Weg ist nicht gebahnt oder mag besondere Hindernisse, etwa eingeschaltete Zellen, wie in dem Schema angedeutet, enthalten. Es wird also nur m erregt, m_1 aber dadurch automatisch gehemmt. Unter der Strychninwirkung nun wird die Nebenbahn zu m_1 — wie auch alle übrigen Nebenbahnen — von ihren Hemmungen befreit, sie läßt jetzt ebensoviel von dem Erregungsstrom durch, wie die Bahn zu m; beide Zellen, m und m_1, erhalten nun gleich starke Impulse, ihre gegenseitigen intracentralen Hemmungen kompensieren sich, und Agonist wie Antagonist geraten in Contraction.

Als ein spezieller Fall dieses Versagens von Hemmungen unter der Strychninwirkung sind Beobachtungen zu deuten, die man als „Reflexumkehr“ bezeichnet hat: am strychninisierten Tiere bewirken gewisse sensible Reize, die sonst zu reflektorischen Hemmungen führen, nur noch Erregung. Der N. depressor verstärkt, wie *Bayliss*[2] zeigte, in der Norm nicht bloß die Erregung der Vasodilatatorencentren, sondern schwächt infolge einer intracentralen Hemmung zugleich auch die Centren der Gefäßverengerer. Beides zusammen verursacht die Blutdrucksenkung bei Depressorreizung. In der Strychninvergiftung bleibt nach *Bayliss* zwar die Wirkung auf die gefäßerweiternden Centren bestehen, aber die Hemmung der verengernden versagt, auch sie werden jetzt durch den Depressorreiz miterregt, und da sie überwiegen, steigt nunmehr der Blutdruck. Eine ganz analoge „Reflexumkehr“ durch Strychnin hat *Seemann*[3] am Respirationscentrum beobachtet. Inspirations- und Exspirationscentrum sind für die Atmungsreflexe derart miteinander verkoppelt, daß die Erregung des einen, z. B. bei Lungenaufblähung, immer zur Hemmung des andern führt. Demgemäß bewirkt am normalen Kaninchen die reflektorisch stark wirksame sensible Reizung der Trigeminusendigungen in der Nasenschleimhaut, z. B. durch Ammoniakdämpfe, stets exspiratorischen Atemstillstand, weil dadurch nicht bloß die Exspirationscentren erregt, sondern auch die für die Inspiration gehemmt werden. Am strychninisierten Tier ruft der gleiche Reiz aber inspiratorischen Effekt hervor, weil nun die intracentrale Hemmung wegfällt und die Inspirationsmuskeln überwiegen. Diese Fälle von Reflexumkehr entsprechen völlig der von *Sherrington*[4] beschriebenen Störung jeder geordneten Koordination spinaler Reflexe, die in der Strychninvergiftung infolge der Umwandlung antagonistischer Hemmungen in Erregungen entsteht.

---

[1] *Sherrington*, Proc. Roy. Soc. Vol. 76, S. 285, und Journal of Physiology. 1907/08, Bd. 36, S. 185.

[2] *Bayliss*, Proc. Roy. Soc. Vol. 80, S. 339 und Journ. of Physiology 1908, Bd. 37, S. 264, sowie *L. Asher*, Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 52, S. 298.

[3] *Seemann*, Zeitschr. f. Biol. Bd. 54, S. 153.

[4] *Sherrington*, The integrative action of the nervous system. 1906, S. 106.

Während also die Erregung eines afferenten Neurons normalerweise nur auf die ihm durch physiologische Bahnung zugeordneten motorischen Neurone übergeht, auf ihrem Wege zu zahlreichen anderen motorischen Neuronen aber einen Hemmungswiderstand findet, so daß die Erregung auf diesem ungebahnteren Wege für gewöhnlich wirkungslos bleibt und nur bei ungewöhnlich starken Reizen zur Aktion führt, werden durch Strychnin die Hemmungen auf diesen Nebenbahnen und an ihrem Übergang zu den motorischen Zellen und endlich die reziproken Hemmungen zwischen den motorischen Zellen selbst beseitigt, und die Erregung der receptorischen Zellen ergießt sich gleichzeitig nach allen Seiten. So besteht das Wesen der Strychninwirkung in der Aufhebung aller bestehenden Hemmungen in den receptorischen und motorischen Neuronen des Reflexapparates. Es ist für die Therapie der Strychninvergiftung von Interesse, daß die antagonistische Wirkung der Narkotica die normalen Hemmungen wieder herstellt (*Sherrington*[1]).

Wirkungsbild am Warmblüter.

Die Wirkung des Strychnins auf die reflektorische Erregbarkeit ist bei allen Wirbeltieren die gleiche, nur treten in der Strychninvergiftung höherer Tiere die vom Gehirn vermittelten Reflexe, speziell die Empfindlichkeit gegen die von den höheren Sinnesorganen zugeleiteten Reize stärker hervor.

Die Empfindlichkeit der höheren Wirbeltiere gegen Strychnin ist weit größer als die des Frosches. Kaninchen, Hunde und Katzen werden schon durch 0·6—0·75 *mg* pro 1 *kg* getötet, während die letale Dosis für 1 *kg* Frosch 2 *mg* beträgt. Hingegen sind Vögel ganz besonders widerstandsfähig gegen verfüttertes Strychnin (*Falck*)[2].

Injiziert man einem Kaninchen eine wirksame Dosis Strychnin, so tritt bald eine eigentümliche Unruhe des Tieres ein. Es spitzt die Ohren, hebt den Kopf u. s. w.; es fährt bei jeder Berührung oder auf Klopfen zusammen, bis endlich auf irgend einen Reiz mit einem Schlage der Tetanus ausbricht, bei dem die Extremitäten in Streckstellung, der Rumpf in Opisthotonus starr werden. Die Anfälle können minutenlang dauern. Dabei fühlt man das Schwirren der Muskeln[3].

Da die Atmungsmuskeln an der tetanischen Starre teilnehmen, so treten alle Zeichen der Erstickung ein, wenn der Tetanus lange andauert, doch gehen die Tiere selten im Tetanusanfall zu grunde. Nach mehr oder weniger zahlreichen Anfällen stellt sich vielmehr bald ein Lähmungszustand ein, in welchem die Reflexerregbarkeit mehr und mehr abnimmt, der Blutdruck sehr niedrig bleibt, und die Respiration immer schwächer wird, bis sie endlich ganz erlischt.

Neben seinen charakteristischen Wirkungen auf die Reflexapparate des Rückenmarks kommt dem Strychnin an höheren Tieren auch eine erregende Wirkung auf die entsprechenden Centren im verlängerten Mark und Großhirn zu. Der Blutdruck steigt während der Strychninkrämpfe, und der Puls wird langsamer, u. zw. auch bei guter künstlicher Atmung der Tiere, obgleich also Erstickung ausgeschlossen ist. Selbst wenn dabei die Krämpfe durch Curare unterdrückt werden, treten periodisch

---

[1] *Sherrington*, Journ. of Physiology 1907, Bd. 36, S. 203.

[2] *Falck*, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1899, Nr. 29.

[3] Über die Aktionsströme der Muskeln im Strychnintetanus vgl. *Fahrenkamp*, Zeitschr. f. Biologie 1912, Bd. 59, S. 426.

wiederkehrende Blutdrucksteigerungen mit Pulsverlangsamung auf (*S. Mayer*[1]). Sie sind die Folge gesteigerter Erregbarkeit der vasomotorischen Centren und des Vaguscentrums. Auf die Bedeutung dieser Kreislaufwirkung des Strychnins gehen wir an anderer Stelle ein. Ebenso erfährt das Atmungscentrum eine Erregung. Es läßt sich experimentell feststellen, daß eine durch lähmende Gifte — Morphin — stark herabgesetzte Erregbarkeit des Atemcentrums unter der Wirkung des Strychnins sich wieder bessert, u. zw. nach Gaben, die noch nicht Krämpfe verursachen (*Biberfeld*[2]).

Von therapeutischer Wichtigkeit ist ferner die Verschärfung und Verfeinerung der Sinnesfunktionen durch Strychnin. Der Tastsinn, der Geruchsinn sowie der Geschmack werden verschärft, vor allem aber wird die Erregbarkeit des Sehorgans gesteigert, das Unterscheidungsvermögen von Farben und Helligkeitsunterschieden verbessert, das Gesichtsfeld erweitert. *Filehne*[3] hat gezeigt, daß der Angriffspunkt, mit der einzigen Ausnahme des Sehorgans, in dem sensorischen Centralapparate des Gehirns liegt. Am Auge greift die Erregbarkeitssteigerung an der Netzhaut an, die aber bekanntlich als ein vorgeschobener Gehirnteil anzusehen ist. Da somit der Angriffspunkt für die Verschärfung der Sinneswahrnehmungen nach Strychnin überall in den sensorischen Centren liegt, erscheint die Erhöhung der Reizempfindlichkeit der Sinne als ein Analogon der Erregbarkeitssteigerung sensibler Apparate im Rückenmark.

Lähmende Wirkung des Strychnins.

Hiermit sind aber die Wirkungen des Strychnins noch nicht erschöpft. Säugetiere sterben, wie bereits geschildert, ebenso wie Frösche in Lähmung, die den Krämpfen nachfolgt. Man hat diesen Lähmungszustand vielfach auf eine Erschöpfung des Nervensystems durch die Krämpfe selbst zurückgeführt. In der Tat geht mit der erhöhten Erregbarkeit der Reflexapparate eine erhöhte Erschöpfbarkeit Hand in Hand. Dieselbe ist ohneweiters verständlich durch den ungehemmten Explosionsvorgang, d. h. Energieverbrauch, in den receptorischen Apparaten. Sie finden keine Zeit zur Erholung und zum Wiederaufbau der verbrauchten Substanz, wie es sonst in der Norm der Fall ist.

Die Erschöpfbarkeit des Rückenmarks durch die Krämpfe erklärt aber keineswegs die rasche Lähmung, in die z. B. Frösche nach großen Gaben Strychnin verfallen; sie erklärt ebensowenig, daß Säugetiere schon nach wenigen Krampfanfällen an Respirations- und vasomotorischer Lähmung zu grunde gehen. Es sind dies vielmehr Folgen einer zweiten, einer lähmenden Strychninwirkung, die neben der tetanisierenden immer stärker hervortritt, je größere Giftmengen zur Resorption kommen.

Nach einem kurz dauernden Tetanus tritt dann sogleich allgemeine Lähmung ein. Frösche, die sich aus der Lähmung erholen können, zeigen nach dem Abklingen derselben von neuem lang andauernden Tetanus. Mit der durch große Strychningaben verursachten Herzlähmung hat die Paralyse des centralen Nervensystems nichts zu tun[4].

---

[1] *S. Mayer*, Ber. d. kais. Akad. d. Wiss. in Wien, 1872, Bd. 64, II. Abt., S. 657.
[2] *Biberfeld, Pflügers* Arch. f. d. ges. Physiologie 1904, Bd. 103, S. 266.
[3] *Filehne, Pflügers* Arch. 1901, 83, daselbst Literatur, S. 369.
[4] *Igersheimer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 73; *C. Jacobj*, ebenda 1907, Bd. 57, S. 399; *Heubner* u. *Loewe*, ebenda 1913, Bd. 71, S. 174.

Die centrallähmende Wirkung ist nach größeren Strychningaben die eigentliche Todesursache (*Poulsson*[1]).

Beim Frosch — u. zw. weit ausgeprägter bei Rana esculenta als bei Rana temporaria — macht sich nach größeren Strychningaben nebenbei auch noch eine curareartige Wirkung des Giftes bemerkbar.

Es ist eine auffallende Erscheinung, daß während der hochgradigen Steigerung der Reflexerregbarkeit gegenüber taktilen Hautreizen chemische Hautreize (Betupfen der Haut mit Essigsäure) sowie andere „Schmerzreize“ (Schneiden) ohne Wirkung bleiben. Auch Reizung der Eingeweide, die beim normalen Frosch zu Abwehrbewegungen führt, ist beim strychninisierten wirkungslos. Die verschiedenen receptorischen Apparate des Rückenmarks werden also verschieden beeinflußt. Die Perception der Schmerzreize wird herabgesetzt, d. h. sie unterliegt von vornherein der lähmenden Wirkung des Strychnins. Nur für die Sinnesreize wird das Nervensystem durch Strychnin übererregbar[2].

Toxikologie des Strychnins. Die Veranlassung zu Strychninvergiftung am Menschen ist meist Verwechslung oder medikamentöse Vergiftung durch Überschreitung der erlaubten Dosis. Vorboten der Vergiftung sind das Gefühl von Ziehen und Steifigkeit in einzelnen Muskeln, Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke, Unruhe und Zittern. Nach größeren Dosen (über 0·03 *g*) tritt dann gesteigerte Reflexerregbarkeit ein, heftiges Angstgefühl, und plötzlich setzen auf einen geringen Reiz hin die Anfälle von allgemeinem Starrkrampf ein. Die Anfälle können eine Dauer von mehreren Sekunden bis zu zwei Minuten haben, die Atmung sistiert, und der Tod kann im Anfall an Erstickung erfolgen. In den Pausen zwischen den Anfällen ist das Bewußtsein erhalten, während des Starrkrampfs durch die fortschreitende Erstickung getrübt. Nach 3—4 schweren Anfällen pflegt der Tod durch Erschöpfung des Nervensystems[3] einzutreten. Die mittlere letale Dosis für den erwachsenen Menschen beträgt 0·1—0·12 *g*.

Bei der Behandlung der Strychninvergiftung wird es die erste Aufgabe sein, den Eintritt, resp. die Heftigkeit der lebensgefährlichen Krämpfe zu bekämpfen. Der Strychninkrampf kann nun entweder verhindert werden, indem man die durch Strychnin übermäßig erregten Centren durch narkotische Substanzen beruhigt oder indem man den heftigen motorischen Impulsen durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen mittels Curare den Weg zu den Skeletmuskeln abschneidet. Die Curarisierung wäre die zweckmäßigere Behandlungsart der Strychninvergiftung, weil dem Strychnin selbst lähmende Eigenschaften zukommen, und die Darreichung narkotischer Mittel diese lähmenden Wirkungen zu steigern droht[4]. Aber das Curare kann, wie dort besprochen wurde, nur schwer derart dosiert werden, daß die Krämpfe aufhören, die Atmung aber noch bestehen bleibt.

---

[1] *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 22.
[2] Vgl. *Torata Sano*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124, S. 369.
[3] *Denys*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 20, S. 306.
[4] Hunde vertragen nach *Shaklee* und *Meltzer* (Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 39) bis über das Doppelte der intravenös tödlichen Stychnindosis, wenn die Krämpfe durch Curare unterdrückt werden und durch kontinuierliche, intratracheale Insufflation für genügende Luftzufuhr zu den Lungen gesorgt ist.

Sind die Krämpfe noch nicht ausgebrochen, so gebe man Chloralhydrat oder, falls nichts anderes zur Hand ist, Alkoholica per os oder im Klysma. Alle Geräusche, Luftzug und andere sensible Reize sind fernzuhalten, endlich sind durch Apomorphin oder Magenausspülung die unresorbierten Giftreste aus dem Magen zu entfernen. Sind die Krämpfe bereits ausgebrochen, so leite man sofort Chloroform- oder Äthernarkose ein und entleere nach Aufhören der Krämpfe den Magen durch Magenausspülungen; nach Abklingen der Narkose gibt man Chloralhydrat als Klysma und bringt die Diurese in Gang, um das Strychnin während des Chloralschlafs zur Ausscheidung zu bringen.

Im Tierexperimente gelingt es auch, durch künstliche Respiration die Strychninkrämpfe zum Verschwinden zu bringen. Auch Sauerstoffatmung mildert die Krämpfe oder unterdrückt sie, während eine Verminderung der Sauerstoffzufuhr die Krämpfe verstärkt[1].

Wie bei vielen anderen Vergiftungen vom Magen aus ist auch bei der Strychninvergiftung die Tierkohle ein ausgezeichnetes Mittel, um die noch unresorbierten Reste des Giftes im Magendarmkanal festzuhalten und sie nur ganz allmählich zur Resorption kommen zu lassen. Tierkohle bindet viele Alkaloide, insbesondere auch das Strychnin durch Adsorption. Die dadurch bedingte Resorptionserschwerung kann bei rechtzeitigem Einnehmen die Entgiftung sonst sicher tödlicher Gaben bewirken[2]. Die Unschädlichkeit des an Tierkohle adsorbierten Strychnins ist schon 1830 durch den Selbstversuch eines Apothekers erwiesen, der 1 *g* Strychnin mit 15 *g* Kohlepulver zusammen einnahm und völlig gesund blieb[3]. Nach Beseitigung der akuten Gefahr durch die früher genannten Maßnahmen ist daher Tierkohle (etwa 3 Eßlöffel Carbo animalis puriss. Merck in Bitterwasser suspendiert oder 5—10 *g* Toxodesmin, einer Mischung gut absorbierender Tierkohle mit Glaubersalz und Bittersalz) zu geben.

Therapeutische Anwendung.

Von den therapeutischen Indikationen des Strychnins ist die Heilung oder Besserung von Amblyopien und Amaurosen ohne anatomische Veränderungen oder bei beginnender Sehnervenatrophie sichergestellt. Auch bei Verminderung der Hörfähigkeit aus central bedingten Ursachen sind Besserungen beschrieben (Gaben bis 0·005 *g*! pro dosi und 0·01 *g*! pro die Strychninum nitricum in subcutaner Injektion). Die Anwendung des Strychnins bei motorischen Lähmungen ist vielfach empfohlen worden. *Naunyn*[4] hat von mehrfach wiederholten, durch 6—8tägige Pausen getrennten Serien von 10—12 Injektionstagen (bis 0·01 *g*, aber nicht darüber hinaus ansteigende Gaben) gute Erfolge bei Paresen gesehen, niemals aber bei vollständigen Lähmungen. Das Mittel begünstigt die Wiederherstellung der motorischen Funktionen also nur dort, wo die Leitung nicht vollständig unterbrochen ist. Auch bei Sphincterenlähmungen und Enuresis nocturna wird Strychnin angewandt.

---

[1] *Osterwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 451.

[2] Vgl. *Wiechowski*, Fortschritte der Medizin 1910, S. 400 und Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1914; *Adler*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 25, S. 788; *Starkenstein*, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 1.

[3] *Lichtwitz*, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1914.

[4] *Naunyn*, Über subcutane Strychnineinspritzungen. Ges. Abhandlungen 1909, Bd. 2, S. 790.

Da das Strychnin lange Zeit unverändert im Organismus kreist und durch den Harn sehr langsam ausgeschieden wird[1], so häufen sich tägliche Gaben allmählich im Körper an; deshalb kann sich der therapeutische Erfolg solcher Strychninkuren oft erst spät einstellen, doch kann es bei ihrer allzulangen Fortsetzung auch zu Intoxikationserscheinungen kommen.

Unsicher ist die Wirkung des Extractum Strychni bei Atonie des Magendarmkanals (Gaben 0·01—0·05 *g*! pro dosi, bis 0·10 *g*! pro die). Sie läßt sich vielleicht durch die nachgewiesene Erregung in der Darmwand gelegener nervöser Centren (vgl. Pharmakologie der Verdauung) begründen. Da es sich dabei um eine lokale Einwirkung des Strychnins auf die Darmwandapparate auch der tieferen Darmabschnitte handelt, so erklärt sich die Bevorzugung des Extrakts vor anderen Formen der Strychninanwendung in dieser Indikation. Denn Pflanzenextrakte enthalten ganz allgemein kolloide Nebenbestandteile, welche die Resorption z. B. auch von Alkaloiden wesentlich verzögern[2].

Die Anwendung der Tinctura Strychni (Gaben 0·5—1·0 *g*! pro dosi, bis 2·0 *g*! pro die) bei verschiedenen Magendarmstörungen dürfte wie die Anwendung anderer Bittermittel (s. dort) zu beurteilen sein; das Strychnin schmeckt noch in der Verdünnung von 1:60.000 deutlich bitter.

Physiologisch besser begründet ist die Anwendung des Strychnins als Antidot bei narkotischen Vergiftungen, insbesondere bei Vergiftung mit Chloralhydrat, Alkohol, centrallähmenden Schlangengiften u. s. w. In anderen Ländern wird das Mittel in dieser Richtung viel häufiger verwendet, während man in Deutschland lieber das ungefährlichere Coffein in der gleichen Indikation benützt.

Das Brucin, welches neben dem Strychnin in den Strychnossamen vorkommt, ist chemisch dem Strychnin nahe verwandt[3], wahrscheinlich ist es dessen Dimethoxylverbindung. Auch physiologisch wirkt es dem Strychnin ähnlich, aber schwächer.

Allgemeines über Alkaloide.

Das Strychnin ist das erste typische Alkaloid, das wir behandeln. Unter Alkaloiden versteht man stickstoffhaltige basische Stoffe, die hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen. Gewöhnlich werden aber nur diejenigen Pflanzenbasen als Alkaloide bezeichnet, welche sich durch starke physiologische Wirkungen auszeichnen; anderseits spricht man auch gewisse basische Zerfallprodukte der tierischen Gewebe, die sog. Ptomaine, als Fäulnis- oder Leichenalkaloide an.

Die meisten Alkaloide enthalten Stickstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff; nur wenige sind sauerstofffrei. Im allgemeinen sind sie als substituierte Ammoniake oder Ammoniumbasen anzusehen. Die der Konstitution der Alkaloide zugrundeliegenden Atomkomplexe

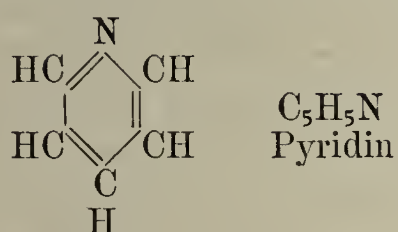
---

[1] Vgl. *Ipsen*, Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin 1892, 3. F., Bd. 4, S. 15.

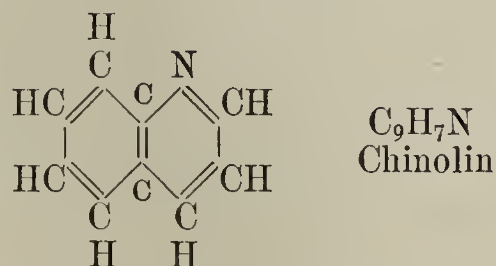
[2] Über Verlangsamung der Magen- und Darmresorption durch Kolloide vgl. *v. Tappeiner*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1902, Bd. 10, S. 67 und *Hatcher*, Americ. Journ. of Pharmacy 1902, Bd. 74, S. 283.

[3] Vgl. *Jul. Tafel, Liebigs* Annalen. 1898, Bd. 304, S. 26.

oder Kerne sind meist heterocyclische Ringverbindungen, die neben Kohlenstoffatomen auch Stickstoff im Ring enthalten. So hat das Atropin den Pyridinkern zur Grundlage, das Chinin den Chinolinkern u. s. w.



C_5H_5N
Pyridin



C_9H_7N
Chinolin

Durch Anlagerung von aliphatischen Seitenketten, die auch ihrerseits wieder unter Ringbildung Bindungen eingehen können, an diese Grundkomplexe entstehen die komplizierten Verkettungen, die sich in den Alkaloiden finden (vgl. z. B. die Morphinformel auf S. 41, die Cocainformel auf S. 142 und die Chininformel auf S. 539).

Die basischen Eigenschaften der Alkaloide befähigen dieselben, ähnlich wie das Ammoniak, sich mit Säuren zu Salzen zu verbinden; daher rührt die Bezeichnung Alkaloide (alkaliähnliche Stoffe). Ammoniak, fixe Alkalien und andere Basen verdrängen nach dem Verhältnis ihrer Stärke und ihrer Massenwirkung die Alkaloide aus ihren wässerigen Salzlösungen, wobei die freien, in Wasser schwer löslichen Alkaloide abgeschieden werden.

Die Salze der Alkaloide sind zum Unterschiede von den freien Basen meist in Wasser leicht löslich. Auch Alkohol vermag die Mehrzahl zu lösen. Dagegen sind die Alkaloidsalze in Benzol, Äther, Chloroform, Amylalkohol meist unlöslich, während sich die freien Alkaloide in diesen sog. Ausschüttelungsflüssigkeiten mehr oder weniger gut lösen. Darauf beruht das Verfahren zur Isolierung der Alkaloide. Dasselbe kann hier nur kurz angedeutet werden. Die gifthaltigen organischen Massen werden mit saurem Alkohol ausgezogen, wobei die Alkaloidsalze in Lösung gehen. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und diese Alkaloidsalzlösung durch Schütteln mit den geeigneten Ausschüttelungsflüssigkeiten (Benzol, Äther, Chloroform, Amylalkohol etc.) von allen Verunreinigungen befreit, die sich, wie z. B. Fette, Farbstoffe etc., in der Ausschüttelungsflüssigkeit lösen. Wird das Alkaloid dann durch Zusatz einer stärkeren Base, z. B. Ammoniak, aus der Alkaloidsalzverbindung freigemacht, so kann es nunmehr durch Ausschüttelung bei alkalischer Reaktion in das Lösungsmittel übergeführt werden und hinterbleibt bei dessen Abdampfen. Aus dem Rückstande kann dann das Alkaloid wieder als Salz in säurehaltigem Wasser aufgenommen werden, und mit dieser Lösung werden die für Alkaloide charakteristischen, sog. allgemeinen Alkaloidreaktionen angestellt sowie bestimmte chemische und physiologische Identitätsreaktionen. Dies ist in groben Zügen das sog. *Stas*sche Ausschüttelungsverfahren.

Alkaloidreaktionen.

Mit Gerbsäure, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure sowie mit Pikrinsäure geben fast alle Alkaloide — u. zw. noch in den verdünntesten Lösungen — in Wasser unlösliche Verbindungen, die sich als Niederschlag ausscheiden. Mit Platinchlorid und Goldchlorid vereinigen sich die salzsauren Salze der meisten Alkaloide zu schwer löslichen Doppelverbindungen, ebenso mit den Chloriden und Jodiden

des Quecksilbers, Wismuts und Zinks. Diese Reagenzien können deshalb dazu dienen, die Gegenwart von Alkaloiden nachzuweisen.

Die chemischen Identitätsreaktionen sind meist Farbenreaktionen, die für die einzelnen Pflanzenbasen charakteristisch sind, aber nur in einigermaßen reinen Lösungen einwandfrei gelingen. In vielen Fällen, wie z. B. gerade beim Strychnin, erweist sich deshalb die physiologische Reaktion durch den Froschversuch mit dem bei der Isolierung erhaltenen Rückstand als weit schärfer als die chemische Identitätsreaktion[1], die in der blauvioletten, allmählich in Blau und Grün übergehenden Färbung besteht, welche Spuren von Strychnin in konzentrierter Schwefelsäure bei Zusatz eines Kryställchens Kaliumbichromat annehmen.

Central erregende Mittel.

„Krampfgifte."

Von anderen Giften, die in prinzipiell gleicher Weise wie das Strychnin auf das Rückenmark und auf die anderen Teile des Centralnervensystems wirken, ist vor allem das Coffein zu erwähnen.

Strychnin ist das typische Reflexkrampfgift. Es gibt indes noch eine Reihe anderer toxischer Erregungen des Centralnervensystems, bei denen es zu Krämpfen kommt, die jedoch nicht durch sensible Reize ausgelöst werden, also nicht im gewöhnlichen Sinne reflektorischen Charakter haben. Solche Krämpfe unterscheiden sich auch dadurch von den Strychninkrämpfen, daß sie nicht alle Muskeln auf einmal befallen, sondern nur bestimmte Muskelgruppen. Im Strychninkrampf werden alle, auch die antagonistischen Muskeln, gleichzeitig in Contraction versetzt, woraus der Starrkrampf resultiert. Dagegen bleibt die physiologische Hemmung, d. h. das Alternieren der Antagonisten bei der Wirkung anderer Krampfgifte bestehen, so daß es zu Zwangsbewegungen kommt, welche geordneten normalen Bewegungskombinationen entsprechen. Charakteristisch für diese klonischen Krämpfe ist ihr anscheinend spontanes, durch Summation innerer Reize bedingtes Auftreten. Ähnlich wie die Anfälle bei der Epilepsie erschöpfen sie sich vorübergehend nach kurzem Bestehen des Krampfzustandes, wodurch ein periodischer Typus — der epileptiforme Charakter — der Krämpfe entsteht.

Im Gegensatz zu den tonischen Krämpfen, die vom Rückenmark ausgelöst werden, gehen diese epileptiformen Krämpfe immer von höher gelegenen Centren aus, die auch in der Norm derartige Bewegungskombinationen beherrschen. Diese höheren Centren sind bei verschiedenen Tierarten in verschiedenen Teilen des Centralnervensystems lokalisiert.

Dadurch ist große Verwirrung in den Angaben über die Angriffspunkte der sog. „Krampfgifte" entstanden. *Prevost* und *Batelli*[2] prüften unter Verwendung starker Wechselströme, von welchen Teilen des Centralorgans klonische Krämpfe und von welchen nur tonische ausgelöst werden können. Es ergab sich dabei, daß an ausgewachsenen Hunden und Katzen nur von der motorischen Rindenregion aus klonische Krämpfe erhalten werden, während die tieferen Centren tonische Krämpfe geben. Hingegen fehlen die epileptiformen Krämpfe bei der

---

[1] *Ranke, Virchows* Arch. 1879, Bd. 75.

[2] *Prevost* u. *Batelli*, Trav. du lab. de physiol. de Génève. 1894, Bd. 5.

Reizung der Hirnrinde von Kaninchen und Meerschweinchen sowie auch an neugeborenen Hunden und Katzen. Bei diesen Tieren können die klonischen Krämpfe vom Kopfmark ausgelöst werden, bei Fröschen sogar vom Rückenmark aus, bei dessen Reizung man an höheren Tierarten immer nur tonische Contractionen beobachtet (vgl. *Samaya*[1]). Es zeigt sich also, daß die Centren, deren Reizung klonische Krämpfe ergibt, in der Tierreihe vom Rückenmark zum Großhirn hinaufrücken.

Danach haben wir den Angriffspunkt der toxischen Krämpfe epileptiformen Charakters bei höheren Tieren vornehmlich in der Hirnrinde zu suchen. Dies schließt aber keineswegs aus, daß die betreffenden Gifte gleichzeitig auch auf subcorticale Centren wirken.

Wir wissen z. B. von einem typischen Krampfgifte, dem Pikrotoxin aus den Kokkelskörnern (Menisperma cocculus), durch Durchschneidungsversuche, daß es neben seinem Hauptangriffspunkte oberhalb des Rückenmarks auch krampferregende Wirkungen an den Rückenmarkscentren besitzt (*Luchsinger*[2]). Anderseits gibt es auch Krampfgifte mit einer ganz eng umschriebenen Lokalisation ihres Angriffspunkts. Als Beispiel dafür seien hier Ester der Morphinglykolsäure angeführt, deren heftige Krampfwirkung, wie systematische Durchschneidungsversuche gezeigt haben, am Kaninchen nur in bestimmten Centren des Hirnstamms angreift, während Großhirn, Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark an der Entstehung der Krämpfe unbeteiligt sind (*Barnes*[3]).

Diese Vielgestaltigkeit in den möglichen Angriffspunkten klonischer Krämpfe macht es verständlich, daß unsere Kenntnisse über ihre Entstehung noch sehr mangelhaft sind. Unter den zahlreichen Giften, welche epileptiforme Krämpfe hervorrufen, ist besonders der Campher hervorzuheben. Die durch hohe Gaben von Campher an Warmblütern ausgelösten Krämpfe — klonische Zuckungen der Extremitäten, Trismus und Krämpfe der mimischen Muskeln — sind typisch für den periodischen Charakter sowie auch für die geringe Lebensgefahr, welche die klonischen Krämpfe als solche bedingen. Eine Lähmung folgt ihnen kaum nach. Die therapeutische Bedeutung der centralen Campherwirkungen beruht darauf, daß schon geringere als die krampfmachenden Gaben lebenswichtige Funktionen des Großhirns und der Medulla oblongata anregen. Ganz ähnlich wie der Campher[4] verhalten sich darin andere Krampfgifte, wie z. B. das erwähnte Pikrotoxin und das Coriamyrtin aus Coriaria myrtifolia (*Köppen*[5]).

Krämpfe als „Nebenwirkung".

Eine Reizung von Krampfcentren kommt auch sonst als toxische Nebenwirkung bei einer Reihe anderer viel verwendeter Arzneimittel in Betracht. Schon für geringere Grade der Atropinvergiftung z. B. ist motorische Unruhe charakteristisch. Häufig treten auch Zwangsbewegungen an den Händen und Fingern ein. Nach schweren Vergiftungen mit Atropin kommt es anfallsweise zu klonischen Krämpfen der Extremitäten, zu Trismus, Rollbewegungen um die Längsachse und Drehbewegungen, und dieses Toben kann stunden- und tagelang andauern. Epileptiforme Anfälle entstehen auch in schweren Fällen von Cocainvergiftungen, daneben auch tetanische Krämpfe. Ein typisches Krampfgift ist ferner das Santonin aus den

---

[1] *Samaya*, Trav. du lab. de physiol. de Génève, 1903, IV.
[2] *Luchsinger*, *Pflügers* Arch. 1878, Bd. 16, S. 532; *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 21.
[3] *Barnes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 68.
[4] *Morita*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 208 und S. 218.
[5] *Köppen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29, S. 327; *Gottlieb*, ebenda 1892, Bd. 30, S. 21.

Wurmsamen (Flores Cinae); das gegen Spulwürmer viel angewandte Mittel hat häufig zu Vergiftungen Anlaß gegeben, in denen regelmäßig epileptiforme Krämpfe auftreten.

Erregungsmittel der Großhirnrinde.

Soweit die Krämpfe als toxische Nebenwirkungen in Betracht kommen, werden sie bei der Besprechung der betreffenden Mittel erwähnt werden. Hier ist vor allem hervorzuheben, daß eine ähnliche Erregung oder Steigerung der Erregbarkeit, wie sie in höheren Graden der Vergiftung sich an den sog. Krampfcentren kundgibt, auch die psychische Sphäre des Großhirns, die Centren bewußter Empfindung und willkürlicher Bewegung betrifft. Die Anfangsstadien solcher Wirkungen sind therapeutisch verwendbar, um die Großhirnfunktionen zu steigern, wenn sie in Lähmungszuständen daniederliegen. Daß in der Tat eine Steigerung der Erregbarkeit von Rindencentren durch diese Gifte möglich ist, hat schon die Besprechung der Strychninwirkung auf die centrale Perception von Sinnesreizen gezeigt. In analoger Weise können auch die übrigen Centren, deren Erregungszustand das Bewußtsein bedingt, durch erregende Gifte in ihrer Funktion direkt gesteigert werden. Wenigstens scheint uns bisher kein zwingender Grund dafür vorzuliegen, in den Symptomen der Großhirnexcitation immer nur die indirekte Folge einer Lähmung höherer psychischer Funktionen, speziell der Hemmungsvorrichtungen zu erblicken.

Am deutlichsten spricht für eine direkte Erregung von Gehirnfunktionen die Möglichkeit, Lähmungszustände des Großhirns durch erregende Gifte zu bekämpfen. Im Tierexperiment läßt sich sehr gut zeigen, daß es gelingt, den Zustand von Großhirnnarkose (Chloralhydrat-, Paraldehyd- oder Alkoholnarkose) durch erregende Gifte zu unterbrechen oder aufzuheben, auch wenn die Bewußtseinsvorgänge, die willkürlichen Bewegungen und die Schmerzempfindlichkeit bereits völlig erloschen und die meisten Reflexe, auch der Cornealreflex, schon sehr stark abgeschwächt waren.

So konnte *Binz*[1] die Gegenwirkung von Coffein bei Alkoholnarkose an Hunden, *Airila* bei leichter Chloralnarkose an Kaninchen erweisen. *Mosso*[2] gelang es, Hunde selbst aus tiefem Chloralschlaf durch die Injektion von 0·01—0·02 *g* Cocainum hydrochloricum zu erwecken. *Schmiedeberg*[3] hat beobachtet, daß „mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewußtlosigkeit narkotisierte Kaninchen durch subcutane Injektion von ½—1 *mg* Pikrotoxin in kürzester Zeit so weit wiederbelebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen". Das gleiche gelang *Köppen*[4] mit 2 *mg* Coriamyrtin bei Kaninchen im Chloralschlaf, und für den praktisch wichtigen Campher ließ sich an Kaninchen im tiefen Paraldehydschlaf zeigen[5], daß die Reflexe — auch der schon völlig verschwundene Cornealreflex — wiederkehren, und daß die Tiere erwachen und willkürliche Bewegungen machen. Diese Beobachtung demonstriert experimentell die belebende Wirkung des Camphers auf das Sensorium, die man unter günstigen Bedingungen der Resorption auch am Menschen in der Agonie machen kann.

Ihre therapeutische Anwendung.

Die Indikation zur Anwendung dieser das Centralnervensystem erregenden Substanzen ist in allen akuten Lähmungszuständen gegeben, die durch ein Daniederliegen der lebenswichtigen Funktionen, der

[1] *Binz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 31; *Airila,* Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1913, Bd. 23, S. 453.
[2] *Mosso,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 205.
[3] *Schmiedeberg,* Grundriß der Pharmakologie. Leipzig 1913, 7. Aufl., S. 301.
[4] *Köppen,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29, S. 327, Vers. auf S. 343.
[5] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 21, Vers. S. 39.

Atmungs- und Gefäßnervencentren, charakterisiert sind. Dahin gehört auch der sog. Kollaps.

Die Bedeutung des Camphers, des Coffeins und anderer Kollapsmittel sowie die des Atropins als Erregungsmittel bezieht sich allerdings in erster Linie auf Kreislauf und Atmung und wird deshalb bei der pharmakologischen Beeinflussung dieser Funktionen besprochen werden. Dabei kommt aber auch eine Erregung von Großhirnfunktionen zur Geltung, solange überhaupt noch eine Gegenwirkung gegenüber der Lähmung des Centralnervensystems möglich ist. Der corticale Angriffspunkt wird dadurch erwiesen, daß z. B. die Campherkrämpfe an großhirnberaubten Kaninchen ausbleiben, und daß die Gegenwirkung der Camphererregung gegen Chloralnarkose bei großhirnlosen Tieren fehlt (*Morita*[1]).

Ihre Bedeutung in den Genußmitteln.

Abgesehen von der therapeutischen Anwendung dieser Mittel gegen Lähmungszustände spielt die Erregung der Großhirnfunktionen auch eine Rolle bei ihrer Anwendung als Genußmittel, so insbesondere beim Coffein. Denn auch am normalen Nervensystem ist die Steigerung der Erregbarkeit durch die kleinen in den coffeinhaltigen Genußmitteln enthaltenen Coffeinmengen deutlich nachweisbar. Am Tiere zeigt sich die toxische Wirkung des Coffeins als eine der Strychninwirkung analoge Reflexsteigerung mit vorwiegender Beteiligung des Rückenmarks; in den Fällen von Coffeinvergiftung am Menschen (*Curschmann*[2]) tritt die Großhirnwirkung — Unruhe und Aufregung — besonders stark hervor. Die Anfangsstadien der Großhirnerregung machen sich an empfindlichen Personen häufig schon nach kleinen Gaben im Sinne einer Reflexsteigerung geltend, weshalb viele Menschen nach der Aufnahme coffeinhaltiger Getränke, Tee und Kaffee, nicht einschlafen können. Eine feinere psychophysische Analyse der im wesentlichen durch das Coffein bedingten Wirkung des Tees hat *Kräpelin*[3] unter Anwendung messender Methoden gegeben und gezeigt, daß der Tee die Auffassung äußerer Eindrücke und die assoziative Verbindung der Vorstellungen erleichtert. Es bestätigt dies die tägliche Erfahrung, daß das Coffein den Ablauf gewisser Großhirnfunktionen zu begünstigen und der depressiven Wirkung des Alkohols und der geistigen Ermüdung entgegenzuwirken vermag.

Erregung und Lähmung nebeneinander.

Das Coffein ist ein nahezu rein erregendes Gift; auch in großen Gaben fehlt ihm im Gegensatz zum Strychnin ein nachfolgendes Lähmungsstadium. Dennoch ist nach vergiftenden Gaben auch beim Coffein eine gewisse Verwirrtheit vorhanden, welche auf die Lähmung einzelner Großhirncentren hinweist. Von den praktisch wichtigen Erregungsmitteln verhält sich der Campher dem Coffein ähnlich, da auch nach Campher Lähmungserscheinungen wenig hervortreten. Die meisten anderen krampferregenden Substanzen rufen dagegen in größeren Gaben neben der Erregung der einen Hirnfunktionen immer auch Herabsetzung anderer hervor, oder es folgt der Erregung eine Lähmung

---

[1] *Morita*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 218.

[2] *Curschmann*, Deutsche Klinik 1873, S. 377 und *Kelp*, zit. nach *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 41.

[3] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892, S. 216.

nach. Dies ist z. B. bei Cocain der Fall, so daß in der Vergiftung neben hochgradigster psychischer Erregung und motorischer Unruhe immer auch eine Trübung des Bewußtseins stärker hervortritt und der Erregung eine schwere Depression des Centralnervensystems nachfolgt. Schon in den Anfangsstadien der centralen Cocainwirkung sind Ausfallserscheinungen der höheren Hirnfunktionen deutlich, so daß man vom Cocainrausch spricht. Nur nach den kleinsten Gaben, wie sie z. B. bei dem Gebrauch des Cocakauens bei den Eingeborenen Südamerikas zur Anwendung kommen, tritt fast ausschließlich die Erregung in Erscheinung und spielt bei dem Gebrauch des Genußmittels eine Rolle.

Typisch für ein solches Nebeneinander von Erregungs- und Lähmungssymptomen des Großhirns ist das Atropin. Eine eigenartige psychische Verwirrung (Halluzinationen und Sinnestäuschungen) begleitet schon geringe Grade der Vergiftung; in schweren Fällen sind die Vergifteten während der Krämpfe und Delirien bewußtlos, nach dem Abklingen des Erregungszustandes verfallen sie in einen halb komatösen Zustand und gehen bei ganz schweren Vergiftungen durch die nachfolgende Lähmung zu grunde. Bei einer Reihe von Alkaloiden, die dem Atropin nahe verwandt sind, führt hingegen die centrale Wirkung nach einem nur ganz kurz dauernden Stadium der Erregung sogleich zu einer Lähmung der Großhirnfunktionen. Am ausgesprochensten ist dies beim Scopolamin der Fall, welches in neuerer Zeit als Beruhigungsmittel eine große praktische Bedeutung gewonnen hat.

Centrale Lähmung und Narkose.

Centrale Lähmung und Narkose.

Für alle Stoffe, welche genügend resorbierbar sind und in das Nervengewebe einzudringen vermögen, ist das centrale Nervensystem im allgemeinen das giftempfindlichste Organ, wie es bekanntlich auch gegen jede Störung der Blutversorgung am empfindlichsten reagiert. Es ist daher selbstverständlich, daß zahllose Gifte die Funktionen des gesamten Centralnervensystems oder einzelner seiner Centren verändern. Ein Giftangriff an Centren des Nervensystems ist auch für die Einwirkung vieler Substanzen auf die Leistungen anderer Organe entscheidend und oft elektiv auf einzelne Centren beschränkt. So löst Apomorphin durch Erregung des Brechcentrums den Brechakt aus, die Antipyretica beeinflussen die centrale Wärmeregulierung, viele Kreislaufmittel verändern die Blutverteilung durch ihre Einwirkung auf vasomotorische Centren, Atmungsgifte den Luftwechsel in der Lunge durch ihren Angriff am Atemcentrum u. s. w., ohne daß durch therapeutische Gaben solcher mehr oder weniger elektiv wirkender Mittel auch das übrige Centralnervensystem wesentlich in Mitleidenschaft gezogen wird. Wenn sich solche Wirkungen auf einzelne Centren des Nervensystems in der Veränderung der Leistungen anderer Organe kundgeben, werden wir ihre Folgen bei der Besprechung der betreffenden Organfunktion erörtern. Im folgenden sollen uns diejenigen centralen Gifte beschäftigen, welche die Erregbarkeit der Centren bewußter Empfindung oder willkürlicher Bewegung herabsetzen und endlich zur temporären Ausschaltung des Bewußtseins, zur „Narkose" führen. Zu solchen Zwecken therapeutisch

brauchbar sind nur solche Mittel, welche in geeigneten Gaben, wie z. B. das Morphin an den schmerzempfindenden Centren, bestimmte Funktionen elektiv beeinflussen oder wie die Mittel der Alkohol- und Chloroformgruppe zwar allgemein narkotisch wirken, aber bei geeigneter Dosierung nicht auf die lebenswichtigen Centren von Atmung und Kreislauf übergreifen. Es sind dies das Morphin und die ihm nahestehenden Alkaloide, das Scopolamin, die Anaesthetica und Hypnotica der Alkohol- und Chloroformreihe und die Bromsalze. Auch die Wirkung dieser Narkotica ist keineswegs ausschließlich auf die Großhirncentren gerichtet; doch gibt das Überwiegen der Empfindlichkeit dieser Funktionsgebiete über die des übrigen Nervensystems und des Herzens ihrem Wirkungsbilde das Gepräge. Die Anzahl der Gifte, welche das Centralnervensystem in einer weniger abgestuften Weise „lähmen", bei denen also das Erlöschen der Großhirnfunktionen nur die Teilerscheinung einer Wirkung auf die gesamten Teile des Nervensystems und insbesondere auf die Centren der Atmung und des Kreislaufs darstellt, ist natürlich viel größer.

So spielt die centrale Lähmung nach toxischen Dosen zahlreicher Alkaloide, wie des Cocains (S. 140), des Nicotins (S. 270) und Pilocarpins (S. 426), des Chinins (S. 539), des Colchicins (S. 477) u. s. w. eine entscheidende Rolle. Wir werden darauf bei der Besprechung der therapeutisch brauchbaren Wirkungen zurückkommen. Andere centrallähmende Alkaloide, wie das Solanin aus den Knollen der Kartoffeln und aus anderen Solanumarten, haben ausschließlich toxikologische Bedeutung. Manche unter ihnen sind früher auch als Arzneimittel in Gebrauch gewesen, die wissenschaftliche Medizin verwendet sie aber derzeit kaum mehr. So sind z. B. die Tubera aconiti von Aconitum napellus bei uns noch offizinell und dienen zur Bereitung der Tinct. aconiti.. Besonders in der Homöopathie werden Aconitpräparate viel gebraucht.

Die aus den einzelnen Aconitumarten gewonnenen Aconitine sind untereinander verschieden; sie sind esterartige Verbindungen von Aconinen mit Essigsäure, Benzoësäure und anderen Säuren. Am Orte ihrer Applikation verursachen sie eine Erregung und darauffolgende Lähmung der Nervenendigungen; daher erhöhtes Wärmegefühl, Brennen und nachfolgende Anästhesie. Nach wiederholter innerlicher Anwendung von 1—2 *mg* beobachtet man Parästhesien, Kriebeln, Gefühl von Taubheit etc. in den Extremitäten und dann auch Abnahme oder völlige Aufhebung von Schmerzempfindungen, wie sie z. B. bei der Trigeminusneuralgie bestehen. Diese Wirkungen betreffen wahrscheinlich das centrale Nervensystem oder die Spinalganglien[1]. Nach toxischen Dosen folgen Erstickungskrämpfe, Lähmung und Tod. Schon sehr kleine Dosen, Bruchteile von Milligrammen, können schwere Erscheinungen hervorrufen; 3—4 *mg* Aconitinnitrat können töten. Vergiftungen waren meistens eine Folge der ungleichmäßigen Wirkungsstärke der verschiedenen Aconitinpräparate[2]. *Aconitine.*

Auch die Glieder der Fettsäurereihe (Alkohol- und Chloroformgruppe) sind, insoweit sie in toxischen Dosen das ganze Centralnervensystem und die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata ergreifen, allgemein lähmende Gifte. Zahlreiche aromatische und hydroaromatische Verbindungen, wie das Phenol (S. 581), die Salicylsäure sowie auch

---

[1] Vgl. *Wartmann,* Diss. Würzburg 1883 und *Cohn,* Diss. Berlin 1888; vgl. insbesondere *Hartung,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 58.

[2] Vgl. *Kunkel,* Handb. d. Toxikol. 1901, S. 67; *Busscher,* Berl. klin. Wochenschr. 1880, S. 338; *Kornalewski,* Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1904, S. 469.

das Antipyrin, wirken in gleicher Weise lähmend; es treten hier aber neben der Hirnnarkose bei den meisten Versuchstieren, seltener beim Menschen, auch centrale Erregungserscheinungen in Form von Krämpfen hinzu. Von den therapeutischen Gaben des Antipyrins und der ihm verwandten Substanzen macht man bekanntlich im Sinne einer schwachen Narkose zur Schmerzstillung Gebrauch.

Kalisalze. Endlich wirken auch zahlreiche anorganische Verbindungen lähmend auf das Centralnervensystem. Dies gilt auch für die im Organismus normal vorkommenden Salze, wenn ihre intravenöse und subcutane Zuführung das physiologische Gleichgewicht der Ionen verändert.

Während eine Störung des Ionengleichgewichts (S. 300) durch Überwiegen der Natriumionen an isolierten nervösen Elementen eine Erregung hervorruft, ist die specifische Wirkung der Kaliumionen allgemein lähmend. In der Norm findet sich das Kalium reichlich in den Zellen, sehr spärlich in den Gewebsflüssigkeiten des Organismus. Schon eine geringe Steigerung der Kaliumionen über den physiologischen Gehalt des Plasmas wirkt lähmend auf Nervensystem und Herz. Doch erfolgt die Ausscheidung der Kalisalze in den Harn und — wie sich aus Versuchen an nephrektomierten Tieren (*T. Hald*[1]) ergibt — ihre Aufnahme in die Gewebszellen so rasch, daß nur bei der intravenösen Injektion oder nach subcutaner Zuführung sehr großer Mengen, aber niemals bei der Aufnahme vom Magen aus der Schwellenwert der toxisch wirksamen Konzentration im Blute erreicht wird. Da am Warmblüter subcutan erst Gaben von über 1 *g* KCl pro Kilogramm toxisch wirken, so kommt die Giftigkeit der Kaliumsalze für den Menschen nur bei intravenösen Injektionen in Betracht.

Bei dieser Art der Zuführung wird das Herz zunächst betroffen, und Herzlähmung wird zur Todesursache (*R. Boehm*[2]). Die Giftwirkung hängt in sehr instruktiver Weise von der Konzentration der injizierten Lösung und von der Schnelligkeit ihrer Zuführung ab. Bei langsamem Zufließen verdünnter Lösungen kann der Übertritt der Kalisalze in die Gewebszellen mit dem Einstrom Schritt halten; dann werden von Kaninchen bis 0·72 *g* KCl pro Kilogramm symptomlos ertragen (*T. Hald*[1]). Viel kleinere Mengen, schon 0·05 *g*, sind dagegen tödlich, wenn sie rasch in konzentrierter Lösung injiziert werden. Der Tod tritt bei einem Gehalt von 0·07—0·08% K_2O gegenüber 0·025—0·03% im normalen Plasma ein. Die Giftigkeit der Kaliumionen bei so geringer Erhöhung ihrer Konzentration im Plasma ist auch deshalb von Interesse, weil bei den Tierarten mit relativ kalireichen Blutkörperchen — Kaninchen-, Schweine- und Pferdeblutkörperchen enthalten ca. 0·5%, Katzen- und Hundeblutkörperchen nur 0·025—0·03% K_2O — und auch beim Menschen, dessen Blutkörperchen 0·37—0·43% K_2O enthalten, die Möglichkeit besteht, daß durch plötzlich eintretende Hämolyse der Schwellenwert der giftigen Konzentration im Plasma durch den Austritt von Kalisalzen aus den zerfallenden Erythrocyten erreicht wird.

Bariumionen rufen zunächst Krämpfe und dann erst Lähmung hervor (*R. Boehm*[3]). Daß im übrigen jede Veränderung des Ionengleichgewichtes in den Gewebsflüssigkeiten, insbesondere auch eine

---

[1] *T. Hald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 227.
[2] *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8, S. 68.
[3] *R. Boehm* u. *Mickwitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 216; *Mickwitz*, Inaug.-Diss. Dorpat 1874.

Steigerung ihrer H-Ionenkonzentration über die Norm die Leistungen der giftempfindlichen Centren stören muß, versteht sich von selbst.

Eine Mittelstellung zwischen den allgemein centrallähmenden Giften und den Narkoticis im engeren Sinne nehmen die Magnesiumsalze ein. *Magnesiumsalze.* Die Magnesiumionen, die in geringen Mengen normale Bestandteile der Gewebe sind, berauben, wenn sie den Organismus bei intravenöser oder subcutaner Zuführung überschwemmen, alle Teile des Nervensystems ihrer Erregbarkeit[1]. Beim Frosch steht die curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen im Vordergrunde (*Binet*[2]). Auch beim Warmblüter ist sie vorhanden[3], u. zw. tritt sie hier ebenso wie bei Curare früher an Rumpf und Gliedmaßen ein als an der Atemmuskulatur[4]; jedoch verschmilzt mit ihr zugleich auch die Narkose des Centralnervensystems, die zu vollständiger Aufhebung des Bewußtseins und der Empfindung sowie der Reflexe führt und die periphere curareartige Lähmung überdauert[5]. Die Körpertemperatur sinkt nicht unerheblich[6], der Kreislauf aber wird wenig beeinflußt, das Herz erst zu allerletzt gelähmt. Bei unmittelbarer Benetzung mit Bittersalz werden auch die sensibeln und motorischen Leitungsbahnen unerregbar[1].

Diese Wirkungen haben praktische Verwertung gefunden[7], insbesondere zur symptomatischen Behandlung von Muskelkrämpfen wie namentlich im Wundstarrkrampf: es sollen subcutan Tagesgaben von 30—60 *cm*³ einer 25%igen Lösung des krystallisierten Salzes ($MgSO_4 + 7\,H_2O$) 5—8 Tage hindurch oder in ganz bedrohlichen Fällen ca. 10 *cm*³ einer 15%igen Lösung intralumbal eingespritzt werden[8]. Neuerdings hat sich auch die intravenöse Injektion 3%iger Lösung bei Tetanus bewährt[4].

Zur Erzeugung und Unterhaltung der Narkose bedarf es eines zureichenden stetigen Gehaltes an Magnesiumionen im Blut (zirka 0·1—0·12‰ Mg)[9], d. h. einer ausreichenden Massenwirkung, und ohne allen Zweifel hängt diese Massenwirkung mit einer wechselseitigen Verschiebung von Calcium- und Magnesiumionen zusammen. Denn die Magnesiumnarkose wird durch intravenöse Zufuhr von Ca-Salzen fast augenblicklich aufgehoben, durch Kalkentziehung (mittels Oxalatzufuhr) verstärkt[10]. Immerhin sind es aber nur Spuren des

---

[1] *S. J. Meltzer* u. *J. Auer*, Americ. Journ. of Physiol. 1905/06, Bd. 14, 15 u. 16 und Journal of exp. Med. 1906, Bd. 8.

[2] *Binet*, Revue médic. de la Suisse romaine 1892, S. 523.

[3] *Wiki*, Journal de physiologie et pathol. générale 1906, Nr. 5.

[4] *J. Markwalder*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1916, Bd. 5 und *W. Straub*, Münchner med. Wochenschr. 1915.

[5] *Mansfeld*, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 6.

[6] *J. Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 285.

[7] *J. Meltzer*, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 3.

[8] *Th. Kocher*, Deutsche med. Wochenschr. 1914; *Stadler*, Berl. klin. Wochenschr. 1914; *Falck*, Deutsche med. Wochenschr. 1914; *Bruno Krause*, Diss. Rostock 1915.

[9] *J. Markwalder*, l. c.; *J. Schütz*, Zeitschr. f. Balneol. u. Klimat. 1914, VII.

[10] *J. Meltzer* u. *J. Auer*, Americ. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21; *J. Schütz*, l. c. und Wiener klin. Wochenschr. 1913; *Starkenstein*, Wiener klin. Wochenschr. 1913; *Gates* u. *Meltzer*, Zentralbl. f. Physiol., Bd. 27. Außer durch Kalksalz kann die periphere Magnesiumlähmung auch durch Eserin — hierin wieder ähnlich der Curarelähmung — aufgehoben werden (*Joseph* and *Meltzer*, Journ. of Pharmac. and exp. Therap. I, Okt. 1909).

schwer diffundierenden Magnesiumsalzes, die aus dem Blut in die Nervenlymphräume und an die Nervenzellen dringen, denn gewichtsanalytisch hat sich eine Mg-Anreicherung im Gehirn bei einmaliger Vergiftung gar nicht und nach wiederholter auch nur in geringem Grade nachweisen lassen[1], u. zw. etwa in der Größenordnung wie bei Vergiftungen mit manchen Alkaloiden ihre Speicherung im Gehirn.

Eine Wahlverwandtschaft des Magnesiums zu bestimmten Teilen des Nervensystems scheint nicht zu bestehen; deshalb betrifft seine narkotische Wirkung alle nervösen Elemente des Organismus ziemlich gleichzeitig, nur das Atmungscentrum wird zuletzt ergriffen.

Alle Vergiftungssymptome durch Magnesiumsalze werden, wie gesagt, in kurzer Zeit rückgängig durch die prompte antagonistische Wirkung von Calciumsalzen (*Meltzer* und *Auer*[2]).

Bromsalze.

Bromsalze.

Die Wirkung der Bromsalze hat einige Verwandtschaft mit der Großhirnwirkung der Schlafmittel. Die verschiedenen Bromalkalien verhalten sich im Organismus pharmakologisch ganz gleich. Wir müssen daher ihre Wirkungen dem Bromkomponenten und nicht ihren verschiedenen Metallkomponenten (Kalium, Natrium etc.) zuschreiben. Es handelt sich um Bromid-Anionen-Wirkung.

Bald nach der Entdeckung des Broms und der Bromalkalien (*Ballard* 1826) hat man das Bromkalium therapeutisch angewandt, u. zw. anfangs als Ersatz des ihm chemisch ähnlichen Jodkaliums. Dabei lernte man bald seine Wirkungslosigkeit bei Lues, aber seine Wirksamkeit als Beruhigungsmittel für das Nervensystem kennen. 1864 wurde es zuerst von *Henri Behrend*[3] gegen gewisse Formen der Schlaflosigkeit verwendet und bald darauf auch bei Epilepsie (*Vigouroux*[4]).

Wirkung großer Gaben an Gesunden.

Bromsalze reizen die Gewebe bei starker Konzentration ihrer Lösungen[5]; verdünnte Lösungen werden ohne stärkere Reizsymptome ertragen und rasch resorbiert. Erst sehr große Gaben, z. B. 10 *g*, rufen am Menschen — abgesehen von salzigem Nachgeschmack und dem Gefühl von Druck und Wärme im Magen — eine gewisse Benommenheit und Störungen in der Auffassung sowie in den Sprechbewegungen hervor; außerdem besteht nach so hohen Gaben eine auffallende Aufhebung der reflektorischen Reizbarkeit des Gaumens und Rachens und der hinteren Pharynxwand, so daß die Würgbewegungen bei Berührung ausbleiben (*Krosz*[6]). Bromsalze sind also nicht als Hypnotica im eigentlichen Sinne anzusehen, d. h. therapeutische Gaben von 1·0—2·0 *g* rufen am gesunden Menschen nicht einen Zustand hervor, der der

[1] *J. Schütz,* l. c.; *Gensler,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 317; *Mansfeld* u. *Bosányi*, *Pflügers* Arch. 1913, 152, S. 75. Mg-Normalgehalt der Hirntrockenmasse beim Kaninchen 0·6—1‰, beim Hund 0·3‰ (*Gensler* u. *Mansfeld*), beim Menschen ca. 0·25‰; *Geoghegan,* Zeitschr. f. phys. Chemie 1878, II.

[2] *J. Melzer* u. *J. Auer,* l. c.

[3] *Henri Behrend,* Lanc. Mai 1864, S. 607.

[4] *Vigouroux,* Gaz. des hôpitaux 1864; *Voisin,* Bull. de thérapeut. 1866.

[5] Vgl. Salzwirkung, S. 441.

[6] *Krosz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 1.

normalen Schlafneigung und Müdigkeit gleicht. Nur die pathologisch gesteigerte Erregbarkeit des Centralnervensystems, u. zw. vornehmlich nur die bestimmter Hirngebiete wird durch die Bromionen herabgesetzt, wenn sie in genügend großer Konzentration im Blute circulieren. Im Tierexperimente ist es (*Januschke* und *Inaba*[1]) gelungen, durch große Gaben von Bromsalzen tiefen Schlaf und Narkose an Meerschweinchen — weniger gut an Kaninchen — hervorzurufen; der Bromschlaf tritt dabei erst nach längerer Zeit ein, ist aber von sehr langer Dauer. Noch von größerer Wichtigkeit für das Verständnis der therapeutischen Wirkung der Bromsalze ist die Beobachtung, daß auch schon kleinere Gaben, die noch nicht im stande sind, einen schlafähnlichen Zustand an normalen Tieren zu erzeugen, die krampferregende Wirkung des Camphers und Cocains bekämpfen, d. h. höhere Hirncentren vor einer toxischen Übererregung schützen (vgl. S. 27), während die Bromsalze den Rückenmarkskrampfgiften, wie z. B. dem Strychnin, nicht entgegenzuwirken vermögen[2].

Albertoni[3] konnte im Tierversuch zeigen, daß Bromkalium in großen, aber noch nicht vergiftenden Gaben, insbesondere bei fortgesetzter Darreichung, die elektrische Erregbarkeit der motorischen Großhirncentren am Hunde in hohem Maße herabsetzt. Während an nicht vorbehandelten Tieren die Reizung der Hirnrinde mit Strömen bestimmter Stärke immer allgemeine epileptische Krämpfe hervorrief, der Reizerfolg von den gereizten Centren sich also auf die gesamte motorische Region ausbreitete, hob Bromkalium die Möglichkeit auf, durch Rindenreizung allgemeine Krämpfe auszulösen.

Für die Behandlung der Epilepsie steht die günstige Wirkung der Bromide auf die Zahl und Intensität der Anfälle fest. An eine nähere Einsicht in den Zusammenhang wird erst zu denken sein, wenn die Genese der epileptischen Krämpfe dem Verständnis nähergerückt ist.

Psychophysische Wirkung kleiner Gaben.

Auch in das Wesen der beruhigenden Wirkung, welche die Bromsalze bei der Behandlung nervöser Erregungszustände entfalten, haben wir keinen näheren Einblick. Die psychophysische Analyse hat nur ergeben, daß die Beeinflussung meßbarer psychischer Vorgänge durch Bromsalze sehr wesentlich von der Wirkung der eigentlichen Schlafmittel abweicht, indem nach Gaben von 2·0—4·0 *g* weder die Auffassung der Sinneseindrücke wie nach den Hypnoticis herabgesetzt wird, noch auch eine Erschwerung der centralen Auslösung von Bewegungsvorgängen nachweisbar ist (*Löwald*[4]). Dagegen werden intellektuelle Leistungen durch Brom günstig beeinflußt, u. zw. insbesondere dann, wenn ihr Ablauf vor der Bromgabe durch lebhafte Unlustgefühle, durch „innere Spannungen" (Erregung) gestört wurde. Die Bromwirkung scheint demnach gewisse Erregungen zu beseitigen, welche die Unluststimmungen begleiten. Auch in ausgesprochenen Krankheitszuständen beeinflussen die Bromsalze vorzugsweise derartige mit Verstimmung einhergehende Zustände nervöser Übererregbarkeit, so bei Neurasthenie und Epilepsie. Auch bei der gesteigerten Erregbarkeit der Arteriosklerotiker führen Bromsalze zu Beruhigung und Schlaf (*Homburger*[5]).

---

[1] *Januschke* u. *Inaba*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 129.
[2] *Januschke* und *Masslow*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914, Bd. IV.
[3] *Albertoni*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. 15, S. 248.
[4] *Löwald*, *Kräpelins* psychophysische Arb. Bd. 1, H. 4.
[5] *Homburger*, Therapie d. Gegenw. 1904, S. 302.

Anderseits sind sie bei einfachen manischen Erregungszuständen ohne Wirkung (*Löwald*). Es handelt sich also bei den als Schlaf- und Beruhigungsmittel üblichen Gaben von 1·0—2·0 *g* Bromkalium um eine sehr specifische Beeinflussung der Großhirnrinde.

Wirkung bei Epilepsie.

Die nach großen Gaben experimentell nachweisbare Herabsetzung der Erregbarkeit im Centralnervensystem kommt bei der Behandlung der Epilepsie durch Bromkalium in Betracht. Hier werden Gaben von täglich 5—10 *g* und mehr angewendet, und nach solchen Gaben ist auch bei Gesunden ein deutlicher Einfluß auf sensorische und motorische Großhirnfunktionen erweisbar.

Retention der Bromsalze.

Die günstige therapeutische Wirkung tritt erst bei einem verhältnismäßig hohen Grade der Sättigung des Organismus mit Bromsalz ein. Dann aber überdauert die Einschränkung der Anfälle die Medikation einige Zeit. Dies findet darin seine Erklärung, daß die Bromsalze nicht etwa innerhalb der nächsten 24—36 Stunden nach ihrer Einführung schon wieder vollständig durch den Harn ausgeschieden werden. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ausscheidung zwar ungemein rasch nach der Einführung einsetzt, daß aber in den ersten 24—36 Stunden nur etwa ein Zehntel bis ein Viertel der eingeführten Menge im Harn erscheint; noch 20 Tage nach dem Aufhören der Medikation ist die Ausscheidung unvollendet[1]. Es werden also große Mengen von Bromsalzen im Organismus lange Zeit zurückgehalten[2].

„Sättigung" des Organismus.

Durch diese Retention der Bromsalze bei ihrer fortdauernden Einführung erklärt sich eine Art von Sättigung des Organismus mit Brom. Von täglichen Gaben werden anfänglich nur etwa 10—48% — je nach der Größe der Diurese — im Harn ausgeschieden. Bei der fortdauernden Zufuhr nimmt aber die Ausscheidung von Tag zu Tag zu, bis sich z. B. nach 17tägiger Zufuhr von 7—8 *g* BrNa ein Zustand von Bromgleichgewicht einstellt, in dem der Organismus von der betreffenden Gabengröße nichts mehr zurückhält, und Ausscheidung und Einnahme sich decken (*Laudenheimer, Fessel*[3], *v. Wyß*[2]).

Es circulieren während der Bromkur reichlich Bromsalze im Blute. Dabei ist sein Chlorgehalt entsprechend vermindert. Die Bromsalze verdrängen also die Chloride (*Laudenheimer, v. Wyß, Ellinger* und *Kotake*[4]). Brom vermag aber nicht alles Chlor gleich leicht zu verdrängen und zu vertreten, in den Geweben, wie es scheint, um so schwerer, je fester das Chlor in ihnen chemisch oder physikalisch gebunden ist (*Bernoulli*[5]). Die chloridreichsten Gewebe enthalten viel „disponibles" Chloridchlor; in ihnen findet sich nach der Zuführung von Bromsalzen am meisten Brom. Da die Bromide dabei zum Teil die

---

[1] *Féré, Herbert* u. *Peyrot*, Compt. rend. de la société de biol. 1892, S. 513; *Nencki* u. *Schoumow-Simanowsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 313; *Pflaumer*, Diss. Erlangen 1896.

[2] Vgl. darüber insbesondere *v. Wyß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55. S. 266 und 1908, Bd. 59, S. 186, sowie *E. Frey*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1910, Bd. 8, S. 29.

[3] *Laudenheimer*, Neurol. Zentralbl. 1897, S. 538; *Fessel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, S. 1270; *Hondo*, Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 205.

[4] *Ellinger* u. *Kotake*, Medizinische Klinik 1910, Nr. 38, S. 1474.

[5] *Bernoulli*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 355.

Rolle der Chloride übernehmen, so tritt z. B. im Magensafte Bromwasserstoffsäure an die Stelle von Chlorwasserstoffsäure (*E. Külz, Nencki* und *Schoumow-Simanowsky*[1]), und das Verhältnis von Brom zu Chlor im Magensaft kann nach *Hoppe*[2] geradezu als Maß für die erreichte Bromsättigung des Körpers dienen. Das gleiche gilt auch für das bequemer feststellbare Verhältnis von Brom zu Chlor im Harn (*E. Frey*[3]).

Das Verhältnis von Brom zu Chlor im Harn entspricht stets dem Verhältnis der beiden Halogene im Blute. Die Niere macht also zwischen den äquivalenten Mengen von Brom und Chlor — im Gegensatz zu ihrem Verhalten den Jodsalzen gegenüber — keinen Unterschied. Da die Niere demnach neben zugeführtem Bromid immer auch Chlorid ausscheidet, so muß mit der Bromzuführung immer auch ein Chlorverlust verbunden sein. Umgekehrt wird aber auch im Zustande der Bromsättigung durch Chlorzufuhr wiederum die Bromausscheidung gesteigert (*E. Frey, v. Wyß*[4]). Es ist von praktischer Wichtigkeit, daß demgemäß auch der Eintritt eines therapeutisch wirksamen Grades von Bromanhäufung von der gleichzeitigen Chlorzufuhr abhängt. Wie *Richet* und *Toulouse*[5] zeigten, wird der Heilerfolg bei Epilepsie rascher und mit kleineren Bromgaben erreicht, wenn eine kochsalzarme Diät während der Bromkur eingehalten wird[6]. Aber auch „Bromismus" tritt bei NaCl-armer Diät leichter auf.

Überschreitet die Verdrängung der Chloride durch das retinierte Brom nämlich ein gewisses Maß, so treten Vergiftungssymptome auf. Der „Bromismus" setzt sich dabei zusammen aus lokaler Reizwirkung bei der Bromausscheidung und aus allgemeinen Wirkungen. Die letzteren beruhen zum Teil auf Chlormangel (*v. Wyß*[7], *Grünwald*[8], *Jödicke*[9]). Daneben aber spielt sicher auch eine Giftwirkung der Bromionen[10] mit (*Januschke*[11]). Daß die bei chronischer Bromzufuhr entstehenden Vergiftungssymptome nicht nur eigentliche Bromwirkungen sind, sondern auch Folgeerscheinungen des mit der Bromzufuhr zunehmenden Chloridmangels, dafür spricht vor allem, daß sich im Tierexperimente auch durch Chlorentziehung allein ähnliche Symptome erzeugen lassen (*Grünwald*[8]). Das Brom vermag das Chlor also nicht in allen seinen Leistungen für den Organismus zu vertreten.

---

[1] *E. Külz*, Zeitschr. f. Biol. 1887, Bd. 23, S. 460; *Nencki* u. *Schoumow-Simanowsky*, a. a. O.

[2] *Hoppe*, Zentralbl. f. Neurologie 1906, S. 994.

[3] *E. Frey*, a. a. O. und Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 33.

[4] *v. Wyß*, Deutsche med. Wochenschr. 1908.

[5] *Richet* u. *Toulouse*, Compt. rend. de l'acad. des sciences 1899, Bd. 129, S. 850.

[6] Über diese Verhältnisse beim Epileptiker vgl. *Markwalder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 130.

[7] *v. Wyß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 186 und Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 8.

[8] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 360.

[9] *Jödicke*, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie 1911, Bd. 5, Heft 3.

[10] Auf den Mechanismus dieser Wirkung fällt durch interessante Versuche *Bernoullis* (l. c.) ein Licht. Das Verhältnis Chlor zu Brom im Blut gilt danach auch für die Organe, z. B. das Gehirn, aber mit der Einschränkung, daß hier an der Verdrängung durch Bromid nur das „disponible" Chloridchlor, aber nicht das fester gebundene, in komplexen Ionen enthaltene Chlor beteiligt ist. Die starke, quellungsbegünstigende Wirkung der Bromsalze — und unter ihnen mehr des Kaliumbromids als des Natriumbromids — läßt an Veränderungen des Aggregatzustandes der Kolloide durch Bromsalze denken. Auch die Verstärkung der Bromwirkung durch calciumfällende Substanzen (Citrat, Sulfat) und durch lipoidlösliche Stoffe stünde damit in Übereinstimmung.

[11] *Januschke* u. *Inaba*, Zeitschr. f. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 129; *Januschke* u. *Masslow*, ebenda 1914, Bd. 4, S. 149; *Januschke*, Therapeutische Monatshefte 1913.

Reichliche Kochsalzzufuhr entfaltet bei Bromismus eine Heilwirkung (*v. Wyß*). Sie kann auf einer beschleunigten Entfernung des angestauten Broms beruhen[1], nach der erörterten Auffassung aber auch auf Verbesserung des Chloridbestandes. Daß die Bromidausscheidung im Harn durch gleichzeitige Kochsalzzufuhr gesteigert, durch andere Salze aber nicht in gleicher Weise beeinflußt wird, zeigen die folgenden, einer Versuchsreihe von *Ellinger* und *Kotake* entnommenen Zahlen. Bei Ersatz von Kochsalz in der Diät durch essigsaures Natron belädt sich das Blut während gleicher Bromzuführung weit stärker mit dem Mittel als bei reichlicher Kochsalzeinnahme.

Bromsalz-Kochsalz-Versuch.	Bromsalz-essigsaures Natron-Versuch.
Kaninchen: 6tägige Darreichung von 300 *g* Rüben + 0·322 *g* NaBr + 2·0 NaCl.	Kaninchen: 6tägige Darreichung von 300 *g* Rüben + 0·322 *g* NaBr + 2·0 *g* $CH_3 . COO Na$.
Gesamtausscheidung von Brom: **0·74** *g*.	Gesamtausscheidung von Brom: **0·41** *g*.
Blutprobe am 6. Tage enthält: 0·064 % Br, d. i. **9·52** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 6. Tage enthält: 0·16 %, d. i. **23·8** % der Gesamt-Halogen-Molen.

Der folgende Vergleich zweier Versuche[2] zeigt schlagend, wie die in einer ersten Periode erreichte Bromsättigung des Blutes auf Kochsalzzugabe in einer zweiten Periode alsbald zurückgeht und wie das Kochsalz dabei im Gegensatz zu anderen Salzen die Bromausscheidung im Harn befördert.

Kaninchen *A*. I. Periode:	Kaninchen *B*. I. Periode:
8tägige Darreichung von 0·322 *g* NaBr **ohne** NaCl.	8tägige Darreichung von 0·322 *g* NaBr **ohne** $CH_3 . COO Na$.
Harn am 7. und 8. Tage enthält: Chlor 0·67 *g*, Brom 0·28 *g*, d. i. **15·3** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Harn am 7. und 8. Tage enthält: Chlor 0·56 *g*, Brom 0·26 *g*, d. i. **16·8** % der Gesamt-Halogen-Molen.
Blutprobe am 8. Tage enthält: Chlor 0·22 %, Brom 0·15 %, d. i. **23·8** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 8. Tage enthält: Chlor 0·23 %, Brom 0·16 %, d. i. **23·8** % der Gesamt-Halogen-Molen.
II. Periode:	II. Periode:
4tägige Fütterung von 0·322 *g* NaBr + **2·0** ***g*** **NaCl.**	4tägige Fütterung von 0·322 *g* NaBr + 2·0 *g* $CH_3 . COO Na$.
Harn am 1. und 2. Tage enthält: Chlor 2·52 *g*, Brom 0·51 *g*, d. i. **7·7** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Harn am 1. und 2. Tage enthält: Chlor 0·67 *g*, Brom 0·26 *g*, d. i. **15·3** % der Gesamt-Halogen-Molen.
Blutprobe am 4. Tage enthält: Chlor 0·28 %, Brom 0·064 %, d. i. **9·2** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 4. Tage enthält: Chlor 0·24 %, Brom 0·18 %, d. i. **23·9** % der Gesamt-Halogen-Molen.

Bromismus. Durch die Anhäufung allzu großer Bromsalzmengen bei dauernder Zufuhr erklären sich die unerwünschten Bromwirkungen, die sich bei längerer Anwendung meistens einstellen: sog. Bromismus. In den leichtesten Formen werden davon vorzugsweise die Haut und die Schleimhäute betroffen; es entstehen mannigfache Exantheme,

---

[1] *Laudenheimer*, Zentralbl. f. Neurologie 1910. S. 461; *Ellinger* u. *Kotake*, a. a. O.
[2] *Ellinger* u. *Kotake*, Medizinische Klinik 1910, Nr. 38, S. 1474.

meist in Form der sog. Brom-Acne, in schwereren Fällen auch pustulöse Hautausschläge. Neben der Haut sind verschiedene Schleimhäute betroffen. Man beobachtet Bromschnupfen, Conjunctivitis und Katarrhe der Luftwege. Man hat in dem Inhalte der Pusteln Brom nachweisen können, aber es ist fraglich in welcher Form. Vermutlich entsteht unter dem Einfluß des sauren Inhalts von Schweiß- und Talgdrüsen Bromwasserstoffsäure, die sich leicht unter Abspaltung von freiem Brom zersetzt; da freies Brom stark reizend wirkt, so wäre damit die Reizwirkung am Orte der Ausscheidung verständlich. Mit Ausscheidungserscheinungen könnte auch die Magen- und Darmstörung zusammenhängen, die beim chronischen Bromismus öfters beobachtet wird und zu Abmagerung und Kachexie führt. Endlich treten Störungen des Centralnervensystems, Abnahme des Gedächtnisses, Apathie, sowie Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen auf, die Folgen des gleichzeitigen Chlormangels sind.

Brompräparate.

Am meisten werden zu den „Bromkuren“ die Bromalkalien verwendet, deren Wirksamkeit natürlich von ihrem Gehalte an Brom abhängig ist. Bromkalium, Kalium bromatum (Kaliumbromid, weiße Krystalle, in Wasser leicht löslich) enthält etwa 67%; Natrium bromatum (Natriumbromid, ein krystallinisches, in Wasser noch leichter lösliches Pulver) enthält 77%, Ammonium bromatum (Ammoniumbromid) 81% Brom. Die Bromsalze werden am besten zur Vermeidung gastrischer Störungen mit viel Wasser eingenommen. Eine verdünnte Lösung der drei Salze zusammen (Bromkalium und Bromnatrium zu gleichen Teilen, Bromammonium in halber Menge) kommt mit Kohlensäure gesättigt als *Erlenmeyer*sches Bromsalzwasser in den Handel. Auch brausende Bromsalzmischungen (*Sandow*sches Bromsalz) werden vielfach angewendet.

Um den Bromismus zu vermeiden, sind neuerdings auch vielfach organische Bromverbindungen in die Therapie eingeführt worden, deren Überlegenheit behauptet wird. Doch darf man nicht vergessen, daß diese Ersatzmittel der Bromsalze auch weit weniger Brom enthalten als diese, so daß sich das Fehlen von Intoxikationserscheinungen auch aus der geringeren Bromeinführung erklärt. Es kommen Verbindungen des Broms mit Fett, das Bromipin (ein Additionsprodukt des Sesamöls mit Brom, mit einem Gehalt von 10 und 33% Brom), neuerdings auch das Kalksalz der Dibrombehensäure (Sabromin mit 30% Brom), ferner Verbindungen des Broms mit Eiweißstoffen (Bromeigone, Bromglidine) und mit Leim (Bromokoll mit etwa 20% Brom) sowie eine Verbindung mit Hexamethylentetramin (das Bromalin mit etwa 32% Brom) in den Handel. Neuerdings wurde eine 36% Brom enthaltende Bromcalciumharnstoffverbindung Ureabromin empfohlen. Es ist bisher nicht bewiesen, daß diesen organischen Verbindungen wesentliche Vorteile gegenüber den Bromsalzen zukommen[1]. Als „Sedobrol“ wird eine Kombination von Bromnatrium mit Pflanzenextrakten in Tablettenform bezeichnet, bestimmt zur Herstellung von Suppen, um Bromsalz ohne unangenehmen Geschmack einzuführen und gleichzeitig die Kochsalzzufuhr einzuschränken.

Neuerdings haben *Ellinger* und *Kotake*[2] die Bromverteilung und Ausscheidung nach Darreichung eines 48% Brom enthaltenden organischen Brompräparates, des Dibromzimtsäureäthylesters (Zimtesterbromids), untersucht und seinen Verteilungstypus wie auch seine physiologische Wirkung dem Bromnatrium entsprechend gefunden. Dagegen zeigte das Sabromin eine andersartige Verteilung, es fand sich reichlich in den Fettdepots des Unterhautzellgewebes und der Leber; eine Bromanhäufung und Chlorverdrängung im Blute, wie nach Bromnatrium, ließ sich aber durch unschädliche Gaben von Sabromin nicht erreichen. Es läßt sich heute noch nicht entscheiden, welcher Typus der Verteilung für den therapeutischen Erfolg der günstigste ist.

Die bromhaltigen Hypnotica (Bromural, Neuronal, Adalin etc.) (vgl. S. 113) haben mit einer „Bromwirkung“ nichts zu tun, da die Abspaltung von Bromionen

[1] *Gutknecht*, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, S. 64. Inwieweit nach Einführung organischer Brompräparate Bromalkali im Organismus entsteht, vgl. *Bilinski*, Therap. Monatshefte, Februar 1910, u. *Bermann*, ebenda, April 1910.

[2] *Ellinger* u. *Kotake*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 87.

aus ihnen dazu nicht genügt; sie wirken vielmehr nur als lipoidlösliche Schlafmittel der Alkoholgruppe, u. zw. als ungespaltene Moleküle.

Dagegen ist das neuerdings in Gaben von 0·5—1·09 als Sedativum empfohlene Adamon, ein 35% Brom enthaltender Dibromdihydrozimtsäure-Borneolester, als Brompräparat anzusehen (*v. Rad*[1]).

Morphingruppe.

Morphin. *Allgemeine Charakterisierung der Wirkung.*

Unter den vielgestaltigen Bildern von Hirnnarkose nimmt die Wirkung des Morphins insofern eine isolierte Stellung ein, als bei ihr die Abstumpfung der Schmerzempfindung ganz besonders hervortritt. Hingegen ist es nicht möglich, die Erregbarkeit des Großhirns und Rückenmarks durch Morphin so tief herabzusetzen wie durch die Narkotica der Alkohol- und Chloroformgruppe; denn noch bevor es zu einer vollständigen Ausschaltung der Großhirnfunktionen kommt, wird durch Morphin immer auch die Medulla oblongata und insbesondere das Atemcentrum schwer geschädigt. Es entsteht dadurch die schwerste Lebensgefahr, noch bevor die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks erlischt. Die Morphinwirkung unterscheidet sich also von der des Alkohols oder Chloroforms durch eine andere Reihenfolge in dem Ergriffenwerden der einzelnen Hauptabschnitte des Centralnervensystems: durch Chloroform, Alkohol etc. wird nächst dem Großhirn das Rückenmark und zuletzt erst das Atemcentrum gelähmt; nach Morphin dagegen greift die Lähmung vom Großhirn bereits auf das Atemcentrum über, während die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks noch in weit geringerem Grade herabgesetzt ist.

Ausschlaggebend für die therapeutische Anwendung des Morphins ist die große Empfindlichkeit bestimmter Funktionsgebiete des Gehirns den kleinsten Gaben gegenüber. Die Schmerzempfindung wird bereits durch solche Gaben herabgesetzt, welche die motorischen Centren kaum beeinflussen und die Perception der Sinneseindrücke noch keineswegs schwächen. Mit den Mitteln der Alkohol- und Chloroformgruppe läßt sich dies nicht erreichen; eine analgetische Wirkung macht sich bei diesen erst nach solchen Gaben geltend, die auch das Bewußtsein beeinträchtigen. Die gleiche Empfindlichkeit wie die Centren der Schmerzempfindung zeigen dem Morphin gegenüber nur das Atemcentrum und jene eng mit dem Atemcentrum verknüpften sensorischen Centren, die den Hustenreflex auslösen. Morphin ist demnach in erster Linie Schmerzmittel und Hustenmittel, zum Schlafmittel wird es erst in größeren Gaben.

Herkommen. Das Morphin stammt aus dem Opium, dem eingetrockneten Milchsaft der unreifen Früchte von Papaver somniferum. Nach dem Einschneiden der Mohnkapseln sickert der Milchsaft heraus, wird gesammelt und zu Kuchen geformt, die man, um das Zusammenkleben zu verhindern, in Mohnblätter einhüllt. Diese „Opiumkuchen“ kommen aus Kleinasien und der Balkanhalbinsel zu uns. Auch in anderen Ländern, in Indien, China, Persien, wird Opium gewonnen, gelangt aber bei uns nicht zu medizinischer Anwendung. Auch die bei uns einheimische

[1] *v. Rad,* Therap. der Gegenw. 1912, S. 93.

Mohnpflanze liefert einen opiumreichen Milchsaft, doch ist die Gewinnung bei uns nicht lohnend[1].

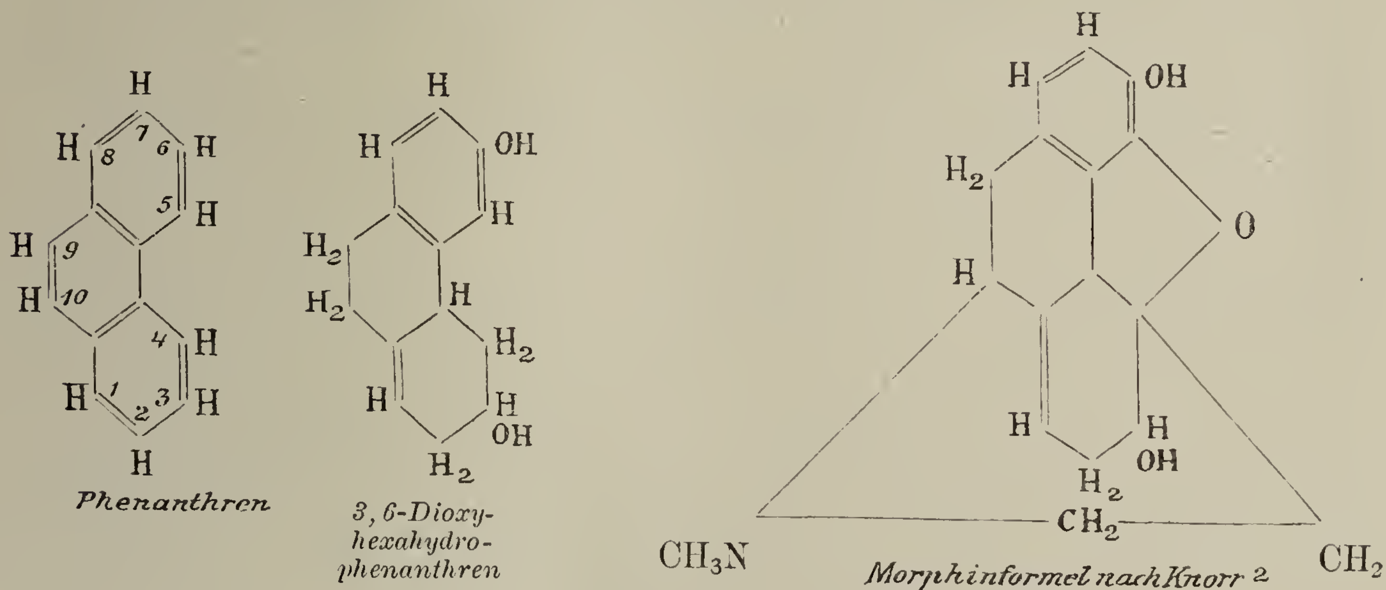
Das Opium ist eine braune amorphe Masse von bitterem und scharfem Geschmack und eigenartigem Geruch. Es enthält neben kolloiden Pflanzenstoffen, wie Eiweiß, Schleimstoffen etc., eine sehr große Zahl von Alkaloiden, von denen etwa 20 dargestellt sind. Doch macht der Gehalt an Morphin die Hauptmenge, mindestens 50 % der Gesamtalkaloide, aus. An Morphin enthält das Opium gewöhnlich etwas über 10 %, mitunter aber auch bis 20 %.

Unter den Nebenalkaloiden steht das Narkotin an erster Stelle; es ist in wechselnder Menge, von 2—12 %, im Mittel etwa 5 %, im Opium enthalten. Dann folgen das Papaverin bis etwa 1 %, das Kodein bis 0·8 %, Narcein bis 0·2 % und endlich das krampferregende Thebain bis 0·15 %. Die Alkaloide sind zum Teil an Meconsäure gebunden.

Das Morphin findet sich in allen Teilen der Mohnpflanze. In den Mohnköpfen nimmt es mit der Reifung ab; die Samen sind morphinfrei.

Das Morphin ist das erste Alkaloid, dessen chemische Reindarstellung gelang (*Sertürner* in seinen Arbeiten 1804—1816). Es hat die empirische Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3$ und ist eine einsäurige tertiäre Base. *Chemisches.*

Die Konstitution des Morphins ist noch nicht sichergestellt, doch ist man ihrer Erforschung in den letzten Jahren bereits sehr nahegekommen. Man faßt die Morphinalkaloide auf als Abkömmlinge eines hydrierten Phenanthrenkerns, der zwei Hydroxylgruppen, eine alkoholische und eine phenolische, enthält und den dritten Sauerstoff in brückenartiger Bindung.



Phenanthren *3, 6-Dioxyhexahydrophenanthren* *Morphinformel nach Knorr*[2]

Im Kodein ist das phenolische Hydroxyl methyliert. Im Thebain (Dehydromorphindimethyläther) sind zwei H weniger enthalten als im Morphin und beide Hydroxylgruppen sind methyliert.

Das freie Morphin löst sich in Wasser und in Essigäther sehr wenig, leichter in Alkohol, Chloroform und Amylalkohol. Es bildet gut krystallisierende Salze, die sich in Wasser leicht lösen, das salzsaure Salz wird am meisten verwendet. Aus den Alkaloidsalzlösungen wird die freie Base durch Zusatz von Ammoniak oder Ätzalkalien abgeschieden, löst sich aber wieder im Überschuß von Kali- und Natronlauge. Das Morphin ist leicht oxydierbar und zersetzt deshalb leicht übermangansaures Kali unter Entfärbung, sowie auch Jodsäure. Das Morphin und

[1] Vgl. *Thoms* Arbeiten a. d. Pharmazeut. Institut zu Berlin. 1907, Bd. 4, S. 204.
[2] *Knorr*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1907, Bd. 40, S. 3347.

seine Salze geben eine Reihe charakteristischer Farbenreaktionen. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich farblos; erhitzt man diese Lösung einige Zeit auf 100° und fügt etwas Salpetersäure hinzu, so entsteht eine blutrote Farbe; ebenso beim Erhitzen einer Morphinlösung mit Zucker und konzentrierter HNO_3. Sehr verdünntes Eisenchlorid gibt eine schöne Blaufärbung, das *Fröhde*sche Reagens (molybdänsaures Ammon in konzentrierter Schwefelsäure) sowie Formaldehyd — Schwefelsäure lösen Morphin und seine Salze mit violetter Farbe.

Wirkung am Frosch.

Die Empfindlichkeit gegen Morphin nimmt in der Wirbeltierreihe im allgemeinen mit der höheren Entwicklung der Centren zu. Der Mensch ist weitaus empfindlicher als alle Tiere. Um an einem Frosch von 30 *g* Gewicht deutliche Morphinwirkung zu erzielen, braucht man Gaben, die einen erwachsenen Menschen schwer vergiften würden.

Schon die Beobachtung am Frosch lehrt, daß die höchstentwickelten und in der Ontogenese zuletzt differenzierten Funktionsgebiete im Centralnervensystem die gegen Morphin empfindlichsten sind. Injiziert man einem Frosche 0·03—0·05 *g* Morphin. hydrochlor., so fallen zunächst die spontanen Bewegungen fort, der Frosch nimmt die dargebotene Gelegenheit zur Flucht nicht mehr wahr, während die auf äußere Reize eintretenden Bewegungen noch gut koordiniert sind und kräftig ausgeführt werden. In diesem Stadium verhält sich der Frosch demnach so wie ein Tier, dem man das Großhirn abgetragen hat. Weiter stellen sich Störungen in der Koordination der komplizierten Muskelbewegungen ein, das Tier sitzt nicht mehr normal und springt ungeschickt — ähnlich wie nach Abtragung der Vierhügel. Schreitet die Vergiftung weiter fort, so vermag der Frosch nach einiger Zeit überhaupt keinen Sprung mehr auszuführen, während er sich, wenn auch langsam und unbeholfen, noch aus der Rückenlage in die Normalstellung umkehrt: Abtragung des Kleinhirns. Endlich wird auch die Rückenlage dauernd ertragen, die Atmung hört auf und die Reflexe von seiten der Gehirnnerven, z. B. der Lidschluß bei Berührung der Hornhaut, erlöschen, während die Rückenmarksreflexe noch vor sich gehen. Der Frosch verhält sich in diesem Stadium so wie nach Abtrennung der Medulla oblongata. Zuletzt erst erlöschen auch die Rückenmarksreflexe. In diesem ersten Stadium der Morphinwirkung ergreift die Lähmung also die einzelnen Teile des Centralnervensystems vom Großhirn beginnend nacheinander, ähnlich wie bei einer sukzessiven Abtragung (*Witkowski*[1]); nur ist natürlich die Ausschaltung der einzelnen Funktionsgebiete durch das Gift nicht so scharf begrenzt, indem die Narkose des einen Gehirnteils bereits beginnt, ehe die des vorangehenden vollständig geworden ist.

Narkotisches Stadium.

Der charakteristische Beginn der Lähmung an den höchsten Centren und die spätere Wirkung auf die niedrigeren findet sich auch bei den höheren Tierarten wieder. Ein zweites, das tetanische Stadium der Morphinwirkung, kann hingegen in voller Entwicklung nur am Kaltblüter beobachtet werden, der bei seinem geringen Sauerstoffbedürfnis das Aufhören der Atembewegungen übersteht. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit beginnt am Frosch mit dem „Krampfatmen"; zwischen langen Atempausen erfolgen reihenweise heftige und rasche Atembewegungen. Auch die Rückenmarksreflexe, die im ersten Stadium abgeschwächt waren, kehren nun wieder stärker zurück, und all-

Tetanisches Stadium.

[1] *Witkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7. S. 247.

mählich wird die Reflexerregbarkeit so groß, daß wie nach Strychnin auf taktile Reize Streckkrämpfe ausbrechen. Prinzipiell ist auch dieses zweite Stadium in der ganzen Wirbeltierreihe angedeutet. Je höher aber das Centralnervensystem entwickelt ist, desto mehr tritt das tetanische Stadium zurück; doch kann es auch bei Hunden nach Vergiftung mit großen Gaben beobachtet werden, wenn der Eintritt des Erstickungstodes durch künstliche Respiration verhindert wird[1]. Auch am Menschen sind abnorme Schreckhaftigkeit nach kleinen Gaben und in schweren Vergiftungen, namentlich bei Kindern, Krämpfe vorhanden. Im Gegensatz dazu ist bei den niedrigen Wirbeltieren das narkotische Stadium weniger deutlich ausgeprägt, ja, an Fischen wirkt das Morphin ganz wie Strychnin rein erregend, ohne ein vorangehendes Lähmungsstadium.

Wirkung an höheren Tieren.

Bei den höheren Versuchstieren folgt der Verlauf der Narkose durch Morphin nicht einem so einfachen Schema wie am Frosch. Es bestehen vor allem zwischen den einzelnen Tierarten nicht allein Unterschiede in der Empfindlichkeit, sondern auch qualitative Verschiedenheiten in der Reaktionsweise des Nervensystems gegen Morphin. Hunde zeigen fast immer bald nach Einführung des Giftes Salivation, Würgbewegungen, Erbrechen und Defäkation; nach anfänglicher Unruhe tritt dann Beruhigung und stundenlanger Schlaf ein, nach großen Dosen auch Steigerung der Reflexe und Zuckungen. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus sowie an Vögeln entsteht gleichfalls Narkose. Hingegen zeigen Katze, Pferd und Rind von vornherein große Unruhe und Bewegungstrieb, Taumeln, Krämpfe, aber niemals eigentliche Narkose[2]. Reagieren die Tiere auf Morphin mit Narkose, so wird die Pupille meistens eng; reagieren sie mit Aufregungszuständen, so wird sie weit.

Die verschiedene Reaktion der einzelnen Tierarten gegen Morphin ist von Interesse, weil auch am Menschen Erregung der Großhirnfunktionen anstatt Beruhigung bei dazu disponierten Individuen vorkommen kann. Bei den meisten Menschen tritt dagegen nach Morphingaben von 0·01—0·02 *g* allgemeine Beruhigung und Neigung zum Schlafe ein, während nach toxischen Gaben Schlafbedürfnis und Schlaf allmählich in tiefe Bewußtlosigkeit übergehen.

Herabsetzung der Schmerzempfindung.

Die wichtigste Wirkung kleiner Morphingaben ist die Herabsetzung der Schmerzempfindung. Am Hunde entsteht ein Zustand von Stumpfheit und Abneigung vor Bewegungen; die Schmerzempfindung ist dabei fast erloschen, ohne daß Abnahme der übrigen Sinnesempfindungen oder Schlaf einzutreten braucht. Die motorischen Funktionsgebiete der Hirnrinde sind auch in tiefer Morphinnarkose normal erregbar; *Hitzig*[3] konnte bei der Reizung der motorischen Rindencentren mit dem Induktionsstrom den Reizerfolg auch durch Anwendung größter Morphingaben nicht abschwächen. Ja, bei mittelstarker Vergiftung schien der Reizerfolg sogar regelmäßiger zu werden.

---

[1] Vgl. die Versuche von *Lenhartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 22, S. 337.

[2] Über die Reaktion der verschiedenen Tierarten gegen Morphin vgl. *Fröhner*, Monatshefte für prakt. Tierheilkunde 1893, Bd. 4 sowie *Heß*, Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde 1901, Bd. 27.

[3] *Hitzig*, *Reicherts* u. *Dubois'* Arch. f. Anat. u. Phys. 1873.

Dabei wurden schmerzhafte Eingriffe, z. B. Zerren an der Dura, nicht mehr mit Schreien oder dem Versuche sich loszureißen beantwortet; der reflektorische Lidschluß aber erfolgte noch ungestört, und auch andere Reflexe bestanden fort.

Auch am Menschen nimmt die Schmerzempfindung ab, lange bevor das Sensorium beeinflußt wird. Es handelt sich also um eine centrale Hypalgesie. Eine solche isolierte Wirkung auf die schmerzempfindenden Centren ist durch kein anderes Narkoticum zu erzielen. Ähnliches sehen wir nur, allerdings in geringerem Grade, bei den Mitteln der Antipyringruppe.

Bei der subcutanen Morphinanwendung kann allerdings neben der centralen Herabsetzung der Schmerzempfindung auch noch eine geringfügige lokalanästhesierende Wirkung eine Rolle spielen, die das Morphin nach neueren Untersuchungen von *Wiki* und *Moukhtar*[1] mit vielen anderen Alkaloiden teilt. Das Papaverin und Narkotin sowie die Morphinester: Kodein, Dionin u. s. w. lähmen die sensiblen Nervenendigungen deutlich stärker, so daß ein Synergismus der central nur schwach wirksamen Nebenalkaloide des Opiums mit dem Morphin (vgl. S. 214) durch lokale Anästhesierung reizaufnehmender Elemente bei der Opiumwirkung auf den Darm sehr wohl in Betracht kommen könnte (vgl. *Macht, Johnson* und *Bollinger*[2]).

Für einen Erwachsenen und nicht an Morphin gewöhnten Menschen genügen zur Beeinflussung der Schmerzempfindung schon Gaben von 5 *mg* Morphin. hydrochloricum. Dagegen stellt sich auch nach 0·01 *g* keineswegs bei allen Menschen schon Schlafneigung ein. Gleichzeitig mit der Schmerzempfindung werden durch Morphin auch unangenehme Gemeingefühle, Müdigkeitsgefühl, Hunger sowie die Empfindung jedes Unbehagens beseitigt: es entsteht Euphorie. Darin ist die große Gefahr des Morphinismus begründet. Eine nähere psychophysische Analyse dieser Erscheinungen hat in den Versuchen *Kräpelins*[3] ergeben, daß die Auffassung äußerer Eindrücke während einer schwachen Morphinwirkung noch keineswegs herabgesetzt, sondern sogar entschieden erleichtert ist. Diese Anregung gewisser psychischer Vorgänge, die bei normalen Versuchspersonen nach 0·01 *g* Morphin nach etwa einer halben Stunde ihren Höhepunkt erreicht, erklärt es, daß vom Morphinisten schwierige geistige Arbeit während der Morphinwirkung verrichtet werden kann. Andere psychische Vorgänge dagegen, bei denen motorische Leistungen vorwiegen, z. B. die Ausführung einer motorischen Reaktion auf einen gegebenen Reiz, werden während der Morphinwirkung von vornherein erschwert. Mit dieser Erschwerung motorischer Vorgänge hängt die äußere Beruhigung zusammen, die schon lange vor der eigentlichen Schlafneigung nach Morphin eintritt und die — im schärfsten Gegensatz zu der Wirkung des Alkohols — die Neigung zu behaglichem, ruhigem Hinträumen im Opiumrausch erklärt.

Euphorie.

Wirkung auf das Atemcentrum.

Neben der geschilderten Herabsetzung der centralen Schmerzempfindung, welche die hauptsächliche Indikation zur Morphinanwendung begründet, kommt dem Morphin im Centralnervensystem eine ähnlich elektive Wirkung nur noch auf das Atemcentrum zu; die Atmung wird, durch kleine Gaben beruhigt, tiefer und langsamer. Die therapeutische Bedeutung dieser Wirkung besprechen wir an anderer Stelle.

---

[1] *Wiki* u. *Moukhtar*, Journ. de Physiol. et Path. général 1913, Bd. 15, S. 845.
[2] *Macht, Johnson* u. *Bollinger*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1916, Bd. 8, Nr. 8.
[3] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892, S. 225.

Die Ruhigstellung des Darms durch Morphin gehört, wenn wir das Mittel zur Beseitigung von Schmerz oder Husten anwenden, insofern zu den „Nebenwirkungen", als sie in unerwünschter Weise zur Obstipation führt.

Eine Reihe von Nebenwirkungen läßt sich unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen, indem sie auf der Schwächung gewisser centraler, den Tonus der Oculomotorius- und Vaguscentren dämpfender Hemmungen beruhen, die unter der Morphinwirkung, wie im Schlaf, teilweise aufgehoben sind.

Dahin gehört die nach größeren Gaben auftretende Verengerung der Pupille und der Lidspalte (vgl. Pharmakologie des Auges); desgleichen der verstärkte centrale Vagustonus, die Herzverlangsamung. Auch der Dauerverschluß der Blase durch verstärkte Contraction des Sphincter vesicae läßt sich zum Teil aus dem Ausfallen der hemmenden Innervation erklären; dieser Blasenkrampf führt beim Menschen zu Harndrang, ohne daß Harn gelassen werden kann. Beim Meerschweinchen ist diese Morphinwirkung sehr regelmäßig und so stark, daß der Tod durch Ruptur der Blase erfolgen kann (*Tappeiner*[1]). Zur Behandlung des auch am Menschen nicht seltenen Blasenkrampfes nach Morphin ist Atropin oder Extract. Belladonnae geeignet.

Verhalten der Pupille.

Die Verengerung der Pupille ist diagnostisch wichtig. Sie tritt beim Einträufeln in das Auge nicht ein, ist also sicher nicht lokal bedingt, sondern centralen Ursprungs. Die Miosis ist aber nur für das narkotische Stadium der Morphinwirkung charakteristisch und macht im tetanischen Stadium eher einer Pupillenerweiterung Platz; sie fehlt von vornherein bei jenen Tieren, die auf Morphin mit Erregung höherer Hirncentren reagieren und die dementsprechend Mydriasis anstatt der Miosis zeigen. Endlich wirkt auch die Erstickung in den Endstadien einer Morphinvergiftung erweiternd auf die Pupille ein, so daß zwar die Miosis als häufiges Symptom der Morphinwirkung anzusehen ist, ihr Fehlen aber keineswegs Morphinvergiftung ausschließt.

Erbrechen.

Bei empfindlichen Menschen treten auch nach kleinen Gaben von Morphin nicht selten Übelkeit und Erbrechen ein. Geringe Atropingaben (0·2 *mg*) verhindern in der Regel den Eintritt dieser Nebenwirkung (s. Verdauung). Nach großen Morphindosen sind Übelkeit und Erbrechen sehr regelmäßige Initialsymptome der Vergiftung. Bei Hunden sind Speichelfluß, Erbrechen und Defäkation fast regelmäßig die ersten Wirkungen.

Kreislauf.

Der Kreislaut wird durch Morphin im allgemeinen wenig beeinflußt. Einer vorübergehenden Pulsbeschleunigung folgt am Menschen mäßige Pulsverlangsamung. Beim Hunde ist die Pulsverlangsamung hingegen sehr stark ausgesprochen. Sie beruht auf Steigerung des centralen Vagustonus[2]. Im übrigen leidet der Kreislauf in der Morphinvergiftung erst sekundär durch Erlahmen des Herzens infolge der Erstickung und durch Lähmung der vasomotorischen Centren. Hingegen ist die Lähmung der Respiration von vornherein deutlich ausgesprochen und beherrscht das ganze Vergiftungsbild.

---

[1] *Tappeiner*, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1899.
[2] Vgl. *van Egmond*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 197.

Schicksal und Ausscheidung. Man hat sich in früherer Zeit große Mühe gegeben, das Morphin oder seine Umwandlungsprodukte im Harn nachzuweisen, aber nur nach ganz großen Morphingaben gelingt es, kleine Mengen des Alkaloids unverändert im Harn wiederzufinden; da auch Umwandlungsprodukte des Morphins nicht entdeckt werden konnten, nahm man an, daß es im Stoffwechsel verschwinde. Dann hat aber *Marmé*[1] am Hunde und danach *Alt*[2] am Menschen nachgewiesen, daß subcutan injiziertes Morphin unverändert durch den Magen ausgeschieden wird. Die Ausscheidung beginnt schon wenige Minuten nach der Injektion und dauert so lange an als die Morphinwirkung. In quantitativ genaueren Versuchen stellte dann *Tauber*[3] fest, daß beim Hunde etwa 41% von der im Laufe einer Versuchsperiode von 10 Tagen injizierten Morphinmenge in den Faeces wieder erscheinen. Neuere Untersuchungen von *Kaufmann-Asser*[4] lassen aber auch die Niere als Ausscheidungsorgan — wenigstens für größere Morphinmengen — keineswegs bedeutungslos erscheinen: in einem Vergiftungsfalle konnten nach Einnahme von 1·5 *g* Morphin im Harn der ersten 24 Stunden 9% nachgewiesen werden, bei Kaninchen und Hunden fanden sich wechselnde Mengen von 4—30%, nach dauernder Einführung sogar 39% wieder.

Die Morphinausscheidung in den Darmkanal hängt von dem Zustand der Schleimhaut ab; Hyperämie und vermehrte Sekretion der Darmepithelien begünstigen sie. So konnte *Mc Crudden*[5] durch die lokale Einwirkung von Alkohol oder von gewebsreizenden Dekokten der Quillajarinde und der Senegawurzel die während einer Periode täglich subcutan einverleibter Morphingaben in den Faeces ausgeschiedene Morphinmenge auf 58—64% gegenüber 44—47% in den Normalversuchen steigern. Ebenso wurde in Versuchen *Langers*[6] unter dem Einfluß einer 10%igen in den Magen gebrachten Kochsalzlösung während einer Stunde doppelt so viel Morphin in den Magen ausgeschieden als beim Kontrolltier. Man könnte daran denken, bei Morphinvergiftung die Elimination durch den Darmkanal mit Hilfe solcher Mittel zu begünstigen, wie man die Elimination harnfähiger Gifte durch Steigerung der Diurese zu beeinflussen sucht.

Akute Morphinvergiftung. Morphinvergiftung. Die vergiftenden Gaben beginnen bei 0·03—0·05 *g* Morph. hydrochlor., und 0·2 *g* kann als minimal letale Dosis für Erwachsene bezeichnet werden. 0·3—0·4 *g* gilt bei an Morphin nicht Gewöhnten als mittlere letale Dosis. Verwechslung, Fehler im Rezepte sowie Selbstmord sind die häufigsten Veranlassungen. Drei Viertel aller Vergiftungen mit Morphin oder Opium betreffen Kinder unter 5 Jahren; es erklärt sich dies aus der enormen Empfindlichkeit des kindlichen Alters gegen dieses Gift. Bei kleinen Kindern kann schon die Verabreichung von Abkochungen getrockneter unreifer Mohnköpfe als Beruhigungsmittel Vergiftung hervorrufen. Da ferner Morphin in die Milch übergeht, ist durch Morphinaufnahme von seiten der Amme Vergiftung des Säuglings möglich. Foeten dagegen im Mutterleibe, die noch nicht selbsttätig atmen, sind gegen Morphin sehr resistent; die Anwendung in der Schwangerschaft ist daher unbedenklich; nur unmittelbar vor dem Geburtseintritt ist Vorsicht geboten, um das Atemcentrum des Neugeborenen nicht in Gefahr zu bringen.

---

[1] *Marmé*, Deutsche med. Wochenschr. 1883, Nr. 14.
[2] *Alt*, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 25.
[3] *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 336.
[4] *Kaufmann-Asser*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 161.
[5] *Mc Crudden*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 374.
[6] *Langer*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 239.

Die Morphinvergiftung beginnt eine Viertel- bis eine halbe Stunde nach der Aufnahme des Giftes und ist durch eine allmählich an Tiefe zunehmende Benommenheit charakterisiert, die sich schließlich bis zum Koma steigert. Bis zum Eintritt des Schlafes während dieser fortschreitenden Morphinnarkose kann es mehrere Stunden dauern. Der Schlaf kann anfangs noch durch äußere Reize wirksam bekämpft werden; allmählich aber wird er unabwendbar und geht in einen Zustand von Sopor über, in welchem die Vergifteten immer schlechter auf Anrufen, sensible Reize u. s. w. reagieren, endlich in vollständige Bewußtlosigkeit und tiefes Koma. Die Atmung wird allmählich seltener, unregelmäßig, aussetzend und röchelnd, die Haut wird blaß und kalt, die Gesichtsfarbe cyanotisch, während der Puls noch durch längere Zeit kräftig bleibt. Endlich erlöschen alle Reflexe, die verlangsamte Atmung wird immer flacher, wobei manchmal ausgesprochener *Cheyne-Stokes*scher Atemtypus auftritt, und unter Lähmung des vasomotorischen Centrums, bei niedrigem Blutdruck, sinkender Körperwärme erfolgt der Tod durch Respirationsstillstand, meist bei verengten Pupillen, manchmal auch unter Konvulsionen. In leichteren Fällen kann der Sopor wieder vorübergehen, öfter aber verfallen die Patienten auch nach vorübergehender Besserung von neuem in komatösen Zustand. Bei der Genesung bleiben Verstopfung, Beschwerden beim Harnlassen nach einem tagelangen soporösen Zustand noch einige Zeit zurück.

Bei der Behandlung der akuten Morphinvergiftung ist vor allem zu beachten, daß sich vor Ausbildung des Komas fast immer von selbst Erbrechen einstellt, daß aber die Erregbarkeit des Brechcentrums mit Eintritt der Narkose so schnell sinkt, daß dann auch Brechmittel unwirksam bleiben. Zur Entfernung des noch unresorbierten Giftes ist daher bei Morphin- und Opiumvergiftungen unbedingt die Magenausspülung vorzunehmen. Da das Morphin nach seiner Resorption, z. B. auch bei der Einspritzung unter die Haut, in den Magen ausgeschieden wird, so findet sich selbst 15—18 Stunden nach der Einführung noch Morphin im Magen, und die Ausspülung ist noch viele Stunden nach der Vergiftung vorzunehmen. Dies gilt auch für die Vergiftung durch subcutane Injektion. Ferner Entleerung des Darms durch Abführmittel! Die Versuche, durch Darreichung von Gerbsäure die noch unresorbierten Reste des Morphins schwer löslich zu machen, haben gar keinen Erfolg. Weit aussichtsreicher erscheint die Anwendung der Tierkohle, um die noch im Magendarmkanal verbliebenen Reste des Gifts daselbst festzuhalten und das dahin ausgeschiedene Morphin durch Adsorption zu binden (vgl. S. 23). Endlich gelingt es auch, das Morphin im Magen durch übermangansaures Kali zu zerstören (Spülungen des Magens mit 0·4‰-Lösung oder Verabreichung von etwa 0·1 *g* übermangansaurem Kali). *Behandlung.*

Im übrigen bleibt nur die symptomatische Behandlung der Vergiftung, welche eine Vertiefung des komatösen Zustandes zu verhindern und vor allem dem drohenden Respirationsstillstand entgegenzuarbeiten hat. Deshalb sucht man die Vergifteten, solange der Sopor noch nicht eingetreten ist, wach zu erhalten: durch Umherführen, Hautreize und Erregungsmittel des Centralnervensystems, Campher, schwarzen Kaffee u. s. w.! Vertieft sich der soporöse Zustand dennoch, so ver-

wendet man das stärkste chemische Erregungsmittel des Atemcentrums, Atropin, in subcutaner Injektion. Diese antidotarische Behandlung hat sich, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen im Tierexperimente, bei richtiger Dosierung des Atropins in sehr zahlreichen Fällen der Vergiftung am Menschen als lebensrettend erwiesen. Man injiziert mindestens die Maximaldosis und wiederholt, je nach dem Verhalten der Atmung, diese Dosis auch öfter.

Anwendung des Morphins, Therapeutische Anwendung. Zur Bekämpfung von Schmerzen ist das Morphin durch kein anderes Mittel zu ersetzen. Gaben von 0·003—0·03 *g*! pro dosi, 0·1 *g*! pro die. Die spezielle Besprechung seines Anwendungsgebietes bei den verschiedensten inneren und chirurgischen Krankheiten, wie vor allem den Koliken, Neuralgien u. s. w., gehört in die Klinik; kein Arzt wird dieses wertvollste aller Linderungsmittel bei Schmerzzuständen akuter Natur oder in hoffnungslosen chronischen Fällen entbehren wollen, in denen wir selbst die Gefahr des Morphinismus als das kleinere Übel ansehen müssen. Diese Gefahr ist bekanntlich immer im Auge zu behalten, da die zugleich mit der Abstumpfung der Schmerzempfindung entstehende Euphorie den Anreiz zu chronischem Mißbrauch des Mittels auch nach Beseitigung des Leidens in sich birgt. Zur rascheren Erzielung der Schmerzlosigkeit dient die subcutane Injektion (eingeführt 1855 durch *Wood*) von 1—2%iger Lösung ($^1/_2$—1 *cm*^{3}), eventuell mit Zusatz von 0·2 *mg* Atropin. sulfur. Gerade in dieser Form der Anwendung führt das Morphin jedoch besonders leicht zum Morphinismus und ist Vorsicht am dringendsten geboten.

gegen Schmerzen,

Eine weitere Indikation der Morphinanwendung ist die zur Bekämpfung von Hustenreiz und der Atemnot bei circulatorischer Dyspnöe. Über die Bedeutung dieser Beruhigung des Atemcentrums wird an anderer Stelle gesprochen.

gegen Husten,

Bei der Bekämpfung von Schlaflosigkeit wird Morphin durch die Hypnotica der Alkoholgruppe in allen Fällen übertroffen, in denen es sich um Behinderung des Schlafes durch psychische Erregung und nervöse Unruhe handelt. Nur dort ist Morphin als Schlafmittel anzuwenden, wo der Eintritt des Schlafes durch Schmerzen, Husten oder Dyspnöe verhindert wird. Größere Morphindosen dienen ferner zur Bekämpfung motorischer Erregungszustände bei Geisteskranken und bei Vergiftungen mit erregenden Giften. Hier ist speziell die Behandlung des Delirium tremens und der Atropinvergiftung zu nennen.

gegen Schlaflosigkeit,

in Form von Opium. Wo eine etwas langsamer sich entwickelnde Morphinwirkung oder vorzugsweise örtliche Einwirkung auf den Magendarmkanal erwünscht ist, bedient man sich der galenischen Präparate: 1. Opium pulveratum, 10% Morphin enthaltend, in Gaben von 0·02—0·1 *g* (0·15! pro dosi, 0·5! pro die); 2. Extractum Opii (wässeriges, trockenes Extrakt), 20% Morphin enthaltend, also in etwas kleineren Gaben zu verwenden. Maximalgaben 0·1! pro dosi, 0·3! pro die; 3. Pulvis Ipecacuanhae opiatus (Doversches Pulver): Opium 1, Ipecacuanha 1, Zucker 8 Teile (1·5 *g*! pro dosi, 5·0 *g*! pro die); 4. die Opiumtinkturen: Tinct. Opii simpl. und crocata, beide wie das Doversche Pulver 10% Opium, 1% Morphin enthaltend (1·5 *g*! pro dosi, 5·0 *g*! pro die).

Die Verlangsamung der Peristaltik und die Bekämpfung von Durchfällen durch Morphin sind die Folge einer lokalen Wirkung

auf unabhängig vom Centralnervensystem funktionierende Apparate, die im Darm selbst liegen. Die langsamere Resorption des Morphins aus dem Opium, dessen kolloide Nebenbestandteile resorptionsverzögernd wirken, ist eine der Ursachen, weshalb man das Opium und seine Präparate als Darmmittel von jeher dem Morphin vorgezogen hat. Die Darmwirkung des Opiums und Morphins wird bei der Pharmakologie der Verdauungsorgane besprochen werden.

Seit langer Zeit waren manche Ärzte der Meinung, daß das Opium auch auf das Centralnervensystem anders, u. zw. therapeutisch günstiger einwirke, insbesondere nicht so leicht Übelkeit und Erbrechen auslöse als das Morphin[1]. Die ausgedehnte Anwendung des Opiums in Form des subcutan injizierbaren Pantopon, das *Sahli*[2] 1909 in die Therapie eingeführt hat, hat den Vergleich mit der Wirkung des Morphins auf breiteste Grundlage gestellt und die alte Ansicht in vieler Hinsicht bestätigt.

Das Pantopon enthält sämtliche Opiumalkaloide in dem gleichen gegenseitigen Verhältnis wie in dem zur Darstellung benutzten Opium, u. zw. in Form ihrer salzsauren, in Wasser gut löslichen Salze. Das Morphin und die Nebenalkaloide sind aber im Pantopon von den unnützen Ballaststoffen des Opiums befreit und deshalb subcutan injizierbar. 1 *g* Pantopon entspricht dem Alkaloidgehalt von 5 *g* Opium, d. h. also im Mittel einer Mischung von 0·5 *g* Morphium und 0·4 *g* Nebenalkaloiden. Die Lösung ist unzersetzt sterilisierbar.

Opiumwirkung.

Die im Opium hauptsächlich in Betracht kommenden Nebenalkaloide (vgl. S. 41) sind das Narkotin, dessen Menge unter den Nebenalkaloiden weitaus vorwiegt und in manchen Opiumsorten etwa die Hälfte des Morphingehaltes erreicht, das Papaverin, das uns noch später als ein die glatte Muskulatur erschlaffendes Mittel beschäftigen wird, das Narcein, Kodein und Thebain. Für sich allein sind diese Alkaloide entweder überhaupt wenig wirksam, wie das Narcein, oder sie sind weit schwächer narkotisch als Morphin, wie dies z. B. für das Kodein und Papaverin zutrifft; oder endlich sie besitzen neben ähnlichen sedativen Eigenschaften wie das Morphin stärker hervortretende erregende Wirkungen im Centralnervensystem. So erregt das Narkotin, wie *Meißner*[3] gezeigt hat, das Atmungscentrum und kann somit die Morphinwirkung an diesem Angriffspunkt antagonistisch beeinflussen. Das Kodein wirkt in großen Gaben im Tierexperimente strychninartig aufs Rückenmark, doch überwiegt die morphinartige Wirkung auf das Atemcentrum und auf die Hustenreflexe am Menschen so sehr, daß die Rückenmarkswirkung praktisch nicht in Betracht kommt. Das Thebain ist kaum narkotisch und kann fast als reines Krampfgift gelten (*v. Schroeder*[4]).

Da die Wirkungen der Nebenalkaloide somit an einzelnen Angriffspunkten denen des Morphins gleichgerichtet, an anderen Angriffspunkten aber ihnen antagonistisch sind, so ist es verständlich, daß ihr Zusammenwirken mit Morphin die Wirkung des Hauptalkaloids an den einen

[1] Vgl. *v. Schroff*, Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl., Wien 1868, S. 485.
[2] *Sahli*, Therapeutische Monatsh. 1909, S. 1 und Münchner med. Wochenschr. 1910, S. 1326.
[3] *Meißner*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 395.
[4] *v. Schroeder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 96.

Angriffspunkten verstärken, an anderen aber mildern kann. Dadurch wird der „Opiumeffekt“ sowohl am Centralnervensystem als am Darm qualitativ gegenüber der einfachen Morphinwirkung verändert.

Gleichzeitig ändert sich auch die Gesamtwirkung der Alkaloide im Opium im Vergleich zu dem darin enthaltenen Morphin im Sinne einer Steigerung. Es ist dies die Folge des Synergismus, d. i. der gegenseitigen Verstärkung gleichgerichteter Wirkungen, welche die Nebenalkaloide untereinander und insbesondere beim Zusammenwirken mit Morphin aufweisen.

Schon das Zusammenwirken der Nebenalkaloide ohne Morphin zeigt eine solche Potenzierung. Während sie nämlich einzeln geprüft weit ungiftiger sind als Morphin, so erzeugt ihre Gesamtheit in einem von Morphin befreiten Opium kaum geringere Narkose und Tetanus am Frosch als das Morphin selbst[1]. Die Wirkung des Alkaloidrestes ohne Morphin ist auch am Warmblüter durchaus morphinähnlich[3]. Dementsprechend hat man auch am Menschen sedative und hypnotische Wirkungen mit den morphinfreien Opiumalkaloiden erhalten (*Winternitz*[2]).

Das seiner Menge nach im Opium vorwiegende Nebenalkaloid Narkotin scheint ebenfalls für den Synergismus mit Morphin am Centralnervensystem entscheidend zu sein. Daß das Opium quantitativ am Frosch stärker wirkt als das in ihm enthaltene Morphin, haben schon ältere Versuche ergeben[3]. Kleine, an und für sich unwirksame Morphingaben erzeugen in Kombination mit kleinen, an und für sich unwirksamen Gaben der Nebenalkaloide, z. B. auch in Kombination mit noch unwirksamen Gaben des morphinfreien Alkaloidrestes schwere Vergiftung, Narkose und Tetanus (*Gottlieb* und *v. d. Eeckhout*[1]). Auch die Toxizität des Opiums am Warmblüter ist beträchtlich größer, als seinem Gehalt an Morphin entspricht. Für diese Verstärkung scheint nach den Versuchen von *Straub* und *Caesar*[4] schon die Kombination von Morphin und Narkotin zu genügen, wenn sie in ganz bestimmtem Verhältnis zusammenwirken. Die bedeutendste Verstärkung ergab ein Zusammenwirken von gleichen Teilen. Diese Vereinigung je eines Moleküls Morphin und Narkotin mit Meconsäure hat *Straub*[5] im Narkophin in die Therapie eingeführt (Münchner med. Wochenschr. 1912, S. 1542). 0·03 *g* Narkophin enthalten 0·01 *g* Morphin. Das Präparat ist gut wasserlöslich, wird aber wahrscheinlich infolge der Bindung der Alkaloide an Meconsäure langsamer resorbiert als andere Morphinsalze oder Pantopon. Die Wirkung tritt daher langsamer ein, hält aber auch länger an.

Unter dem Namen Laudanon sind ferner Alkaloidmischungen empfohlen worden, welche die wichtigsten Nebenalkaloide in einem von der Mutterdroge abweichenden, nach klinischen Versuchen gewählten Verhältnis zu Morphin enthalten[6].

Qualitativ unterscheidet sich die Wirkung dieser Präparate und des Opiums auf das Centralnervensystem dadurch von der ein-

---

[1] *Gottlieb* und *v. d. Eeckhout*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Suppl. S. 235.
[2] *Winternitz*, Münchner med. Wochenschr. 1912.
[3] *Spitzer*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123; für das Pantopon hat dies *Barth*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 258, erwiesen.
[4] *W. Straub*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 419; *H. Caesar*, ebenda 1912, Bd. 42, S. 316; vgl. auch *v. Issekutz*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145, S. 415.
[5] *W. Straub*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 28.
[6] *E. H. Faust*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 46.

fachen Morphinwirkung, daß sie die Erregbarkeit des Atemcentrums weniger stark herabsetzen[1], aber die centrale Hypalgesie vertiefen. Diese Veränderungen sind jedenfalls zum Teil die Folge des schon erwähnten Antagonismus von Narkotin gegen Morphin am Angriffspunkte des Atemcentrums und ihres Synergismus an schmerzempfindenden Centren.

Die Verstärkung der schmerzstillenden Wirkung durch die Nebenalkaloide und insbesondere auch durch Narkotin geht aus neueren messenden Versuchen von *Macht, Herman* und *Levy*[2] hervor. Bei der Prüfung der eben zur Auslösung von Schmerzempfindungen an empfindlichen Stellen genügenden Stärke eines Induktionsstromes zeigte sich, daß Pantopon und Narkophin den Schwellenwert des wirksamen Reizes erheblich stärker erhöhen als die entsprechende Morphinmenge.

Die hemmende Wirkung des Morphins auf die Darmperistaltik wird durch die Kombination mit Narkotin eher verringert (*Trendelenburg*[3]). Die Verstärkung der Darmwirkung des Opiums, die nach Versuchen von *Zehbe*[4] am Menschen die des Morphins allein erheblich übertrifft, scheint auf einen Synergismus mit Papaverin[5] und mit Kodein[6] zu beruhen.

Ersetzt man in dem Morphin den Wasserstoff der phenolischen Hydroxylgruppe durch Alkylradikale, so erhält man die sog. Kodeine. *Kodein.* Das wichtigste derselben, der Methyläther des Morphins, das Kodein selbst, kommt unter den Nebenalkaloiden in der geringen Menge von 0·2—0·8% im Opium vor; der Äthyläther wird als Dionin, der Benzyläther als Peronin bezeichnet. Die Kodeine unterscheiden sich vom Morphin dadurch, daß bei ihnen die narkotische Wirkung auf die höheren Gehirncentren sehr stark zurücktritt, die auf das Atemcentrum aber bestehen bleibt; die reflexsteigernde Wirkung auf das Rückenmark ist verstärkt (vgl. *v. Schroeder*[7]). Diese Substanzen sind wertvolle Ersatzmittel des Morphins bei der Behandlung des Hustens.

Das Kodein hat in den letzten Dezennien eine immer steigende Bedeutung als Hustenmittel erlangt, seitdem es nicht mehr aus dem Opium gewonnen, sondern in viel billigerer Weise synthetisch aus dem Morphin dargestellt wird. Es bildet farblose Krystalle, die sich in Wasser schwer lösen, und gibt gut krystallisierende Salze, von denen das leicht lösliche Codeinum phosphoricum (0·1! pro dosi und 0·3! pro die) therapeutisch verwendet wird.

Das Kodein wirkt beim Menschen in der Dosis von 0·03—0·06 *g* etwa gleich stark als Hustenmittel wie 0·005—0·01 *g* Morphin. Doch ist es etwa 20mal weniger giftig. Eine beruhigende Wirkung zeigen auch therapeutische Dosen, aber selbst große Gaben rufen nicht eigentliche Narkose hervor, sondern in den wenigen Fällen von Idiosynkrasie

---

[1] *A. Löwy,* Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 46; *W. Bergien,* ebenda 1910, Nr. 46; *Wertheimer-Raffalowich,* Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 17; *Macht,* Journ. of Pharmacology and exp. Ther. 1916, Bd. 7, S. 339.

[2] *Macht, Herman* und *Levy,* Journ. of Pharmacology and exp. Ther. 1916, Bd. 8, S. 1; *Macht, Johnson* u. *Bollinger,* ebenda 1916, Bd. 8, S. 451.

[3] *P. Trendelenburg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 116.

[4] *Zehbe,* Therapeutische Monatshefte 1913, S. 410.

[5] *Pal,* Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 395; vgl. auch *Popper,* Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7; *Popper* u. *Frankl,* ebenda 1912, Nr. 28 sowie *Meißner,* Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 395.

[6] *Takahashi, Pflügers* Arch. 1914, Bd. 159, S. 327; *Hesse* u. *Neukirch,* ebenda 1913, Bd. 151, S. 309.

[7] *v. Schroeder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 96.

beobachtet man nur Unruhe und leichte Muskelzuckungen sowie Mydriasis. Im Tierversuche sind die narkotischen Wirkungen auf das Großhirn so schwach ausgesprochen, daß sie bei Anwendung kleinerer Gaben von älteren Untersuchern übersehen werden konnten, während nach größeren Dosen die tetanischen Eigenschaften des Mittels ausschließlich hervortreten.

Das Kodein ist demnach als ein sehr milde wirkendes Morphin anzusehen. Durch diesen Ersatz des Morphins kann die Gefahr des Morphinismus bei der Behandlung chronischen Hustens vermieden werden. Weniger eignet sich das Kodein zur Unterdrückung der Schmerzempfindung sowie als allgemeines Beruhigungsmittel und ist als solches höchstens ein Ersatz des Morphins in der Kinderpraxis.

Paracodin. Mehr morphinähnlich wirkt das hydrierte Kodein (Dihydrokodein, „Paracodin“), über dessen Anwendung als Hustenmittel neuerdings günstige Erfahrungen vorliegen[1].

Dionin. Der Äthyläther des Morphins, das Dionin, schließt sich an das Kodein eng an (Gaben 0·02—0·03 *g* pro dosi), hingegen besitzt das Diacetylmorphin, das durch Ersatz der Wasserstoffe beider Hydroxylgruppen im Morphin durch Essigsäureradikale entsteht und als *Heroin.* Heroin bezeichnet wird, eine weit stärkere Wirkung. Das Heroinum hydrochloricum entfaltet zwar schon in Milligrammdosen eine beruhigende Wirkung auf das Atemcentrum (0·003—0·005 *g*! pro dosi), doch zeigen im Experimente auch verhältnismäßig geringe Gaben schon gefährliche Giftwirkungen an den Centren der Medulla oblongata. Das hydrierte Diacetylmorphin, als salzsaures Salz (Paralaudin) empfohlen[1], wirkt bedeutend milder, im übrigen aber in Gaben von 0·01—0·02 *g* dem Morphin sehr ähnlich[2]. Das neueste Ersatzmittel des Morphins *Eukodal.* ist das salzsaure Dihydrooxycodeinon (Eukodal)[3]. Sein Wirkungstypus steht dem des Morphins viel näher als dem des Kodeins. Die centrale Narkose ist stark ausgeprägt. Dementsprechend wirkt es am Menschen in Gaben von 0·005—0·02 *g* stark und rasch schmerzstillend.

Morphinismus. Für die Beurteilung dieser Morphinersatzmittel ist es die wichtigste Frage, inwieweit sie analog dem Morphin Gewöhnung hervorrufen. Wir kommen damit auf die ernsteste Nebenwirkung des Morphiums und Opiums, auf die Entstehung des chronischen Morphinismus bei fortgesetzter Anwendung. Bei einem chronischen Mißbrauch des Mittels wird Morphin nicht mehr bloß zur Bekämpfung der Schmerzempfindung oder des Hustens genommen, sondern der Kranke macht von dem Mittel schon Gebrauch, sobald sich Müdigkeit und Unbehagen einstellen. Bei wiederholter Anwendung tritt allmählich Gewöhnung ein, d. h. die Dosis muß gesteigert werden, um die gleichen Wirkungen zu erzielen. Hat sich so der Morphinismus durch fortgesetzten Gebrauch des Mittels entwickelt, so stellen sich, sobald die regelmäßige Giftzufuhr unterbleibt, „Abstinenzerscheinungen“, Übelbefinden und Unruhe ein, und der Kranke muß nun erst recht zu dem Mittel greifen, wenn er sich Beruhigung und zugleich geistige Arbeitsfähigkeit verschaffen will. Bei dem einen Menschen wird die Steigerung der

[1] *A. Fränkel,* Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 10.
[2] *Kolb,* Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 29.
[3] *Freund* u. *Speyer,* Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 12.

Dosis rascher, beim anderen langsamer notwendig; Fälle mit fortgesetzter täglicher Zufuhr von 1—2 *g* Morphin, sogar bis zu 4 *g* sind bei Morphinismus keine Seltenheit. Bei dem Mißbrauch solcher Gaben stellen sich, je nach der individuellen Widerstandsfähigkeit bei dem einen früher, bei dem andern später, schwere psychische Alterationen sowie Störungen von seiten aller Organe ein. Von der Haut angefangen, welche trocken und spröde wird, aber auch manchmal zu heftigen Schweißen neigt, werden alle Organe betroffen; ganz besonders leidet die Verdauung; Magen- und Darmkatarrhe, Verstopfung u. s. w. treten ein. Abmagerung und Anämie sind die Folgen, manchmal von Albuminurie und Glykosurie begleitet. Bei dem Versuche einer Entziehung kommt es zu Abstinenzerscheinungen: Unruhe und Schlaflosigkeit, Verstimmung mit Angstgefühl, Aufregungszuständen, Übelkeit und Diarrhöen sowie auch Kollaps.

Der Anreiz zu Morphiummißbrauch liegt in der die therapeutischen Wirkungen begleitenden Euphorie. Deshalb sind jene Ersatzmittel des Morphins ungefährlicher, bei welchen die specifische Großhirnwirkung des Morphins zurücktritt; dann fehlt der Anreiz, die Dosis über die therapeutisch wirksame Gabe hinaus zu steigern. Kodein und Dionin machen keine Euphorie und verleiten nicht zu Mißbrauch, während bei fortgesetzter Anwendung des Heroins schwerer Heroinismus beobachtet wird.

Daß alle Opiumpräparate, die Morphin enthalten, wie auch das Pantopon bei dauerndem Gebrauch in gleicher Weise zu Morphinismus führen, ist selbstverständlich. Dagegen scheint schon die Lösung einer Doppelbindung durch Hydrierung des Morphins zu genügen, um im Dihydromorphin ein etwas weniger narkotisch wirkendes Derivat zu erhalten, das bei guter Schmerzstillung keine merkliche Gewöhnung hervorruft. Das salzsaure Salz (Paramorphan) wird zu 0·01—0·02 *g* zur subcutanen Injektion empfohlen[1].

Für die eigentliche Ursache der Gewöhnung, d. h. für die Tatsache, daß bei dauerndem Gebrauch immer größere Gaben notwendig werden, um die gewohnte Wirkung zu erzielen, kommen zunächst die Verhältnisse der Ausscheidung und Zerstörung des Morphins in Betracht. *Ursachen der Gewöhnung.*

Faust[2] hat festgestellt, daß Hunde bei einmaliger Morphininjektion etwa 70% der eingeführten Menge durch den Magen und Darm ausscheiden, daß aber die Morphinmenge in den Faeces bei andauernder Zuführung allmählich steigender Gaben immer mehr abnimmt, so daß endlich trotz täglicher Injektion sonst letaler Gaben überhaupt kein Morphin mehr in den Ausscheidungen erscheint. Da nach dem Tode des Versuchstieres auch die Organe nur ganz geringe Mengen des Giftes enthielten, so schloß *Faust* mit Recht, daß der Organismus bei der Gewöhnung an Morphin die Fähigkeit erlangt, weitaus größere Mengen des Giftes zu zerstören, als es der nichtgewöhnte vermag.

Dieser Befund genügt aber nicht zur Erklärung der weitgehenden Unterempfindlichkeit des Morphinisten gegen die subcutane Einverleibung großer Morphingaben, also bei sehr rascher Resorption und bei raschem Zutritt des Morphins zum Centralnervensystem. Überdies hat *Rübsamen*[3] an morphingewöhnten Ratten ermittelt, daß sich einige

[1] *Kolb*, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 29.
[2] *Faust*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 217.
[3] *Rübsamen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 227.

Zeit nach der Injektion sonst etwa doppelt letaler Gaben am immunisierten Tiere noch so viel Morphin unzerstört im Körper findet, daß es an nicht vorbehandelten Tieren zu schweren Vergiftungserscheinungen kommen müßte. Dies beweist, daß die dauernde Zuführung eine cellulare Unterempfindlichkeit der sonst giftempfindlichen Organe hervorruft[1]. Sie ist der Ausdruck einer die eigentliche Giftwirkung überdauernden Veränderung im Stoffwechsel, d. h. im chemischen Bau der unterempfindlich gewordenen Zellen.

Aber nicht alle Angriffspunkte des Morphins werden bei dauernder Zuführung in gleicher Weise untererregbar. So zeigen Hunde selbst im Zustand hochgradiger Gewöhnung, wenn nach großen Gaben auch Narkose und andere Vergiftungssymptome ausbleiben, nach den gleichen Gaben wie ungewöhnte Tiere Pulsverlangsamung, die bei dieser Tierart eine stark ausgeprägte Morphinwirkung bildet (*van Egmond*[2]). *Van Dongen*[3] konnte am Hunde die Reihenfolge feststellen, in der die einzelnen Angriffspunkte bei fortschreitender Morphingewöhnung unterempfindlich werden. Daß die Morphinwirkung an einzelnen noch gut erregbar gebliebenen Angriffspunkten auch während der Gewöhnung bestehen bleibt, beweist zwingend, daß auch im Körper der gewöhnten Tiere noch wirksame Morphinmengen kreisen.

Dennoch besteht ein Zusammenhang zwischen der „Gewöhnung" und der rascheren Zerstörung der eingeführten Gifte in dem unterempfindlich gewordenen Organismus. Auch in anderen Fällen hat sich ein solcher Zusammenhang nachweisen lassen[4]. So wird auch der Alkohol nach täglich wiederholter Einführung rascher verbrannt als nach einmaliger Gabe (*Pringsheim*[5]). Hier kann aber an der cellulären Unterempfindlichkeit kein Zweifel bestehen, da der Alkoholiker bekanntlich auch eine erhöhte Resistenz gegen den in seiner Wirkung dem Alkohol nahestehenden Äther zeigt, obgleich der Äther im Organismus gar nicht verbrannt, sondern unverändert ausgeschieden wird. Wo eine chemische Wechselwirkung und Zerstörung stattfindet, wie im Falle der Morphingewöhnung, ist der Zusammenhang so zu deuten, daß die Zellen unterempfindlich werden, und daß sie dann auch mehr Morphin zerstören, weil sich ihr Stoffwechsel gleichzeitig auf die chemische Wechselwirkung mit dem Morphin und dadurch auf seine Zerstörung eingestellt hat. Die Erscheinungen bei der Entziehung würden danach aus den Veränderungen des Stoffwechsels verständlich, die sich mit der „gewohnten" Giftzerstörung eingestellt haben. Eine Gewöhnung an Kodein tritt in merklichem Grade nicht ein; bei Unterbrechung langdauernder Zufuhr werden auch keine Störungen beobachtet. Von Kodein wird aber auch bei dauernder Zuführung nichts zerstört (*Bouma*[6]). Dagegen ist die Gewöhnung an Heroin deutlich ausgesprochen; es wird bei fortdauernder Zuführung im Körper zerstört, doch läßt sich keine erhöhte Resistenz gegen die erregende Wirkungskomponente, wohl aber gegen die Heroinnarkose (*Langer*[7]) erreichen[8]. An die narkotische Wirkung des hydrierten

[1] Vgl. *Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 453.
[2] *van Egmond*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 197.
[3] *van Dongen*, *Pflügers* Arch. 1915, Bd. 162, S. 54.
[4] Vgl. Versuche mit Harmalagiften von *Flury*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 105.
[5] *Pringsheim*, Biochem. Zeitschr. 1900, Bd. 12, S. 143.
[6] *Bouma*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 353.
[7] *Langer*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 221.
[8] Auch Hühnerembryonen zerstören nach Versuchen von *Grüter* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 337) Morphin und Heroin, wenn diese Alka-

Morphins (Paramorphan) scheint sich auch in langdauernden Versuchen keine Gewöhnung einzustellen[1].

Opiophagie.

Ein Analogon des Morphinismus ist das Opiumrauchen und Opiumessen. Die Anwendung des Opiums als Genußmittel hat sich von Indien aus über ganz Asien und die Türkei verbreitet, in Persien sowie in der Türkei in Form des Opiumessens, in China und allen Ländern der chinesischen Einwanderung in Form des Opiumrauchens. Beim Opiumrauchen, wozu in China eigenartig bereitete Opiumextrakte (Tschandu) verwendet werden, geht sicher ein Teil des Morphins in den Rauch über, u. zw. durch unzersetztes Sublimieren. Der Opiumrauch erzeugt demgemäß im Tierversuch die charakteristischen Morphinwirkungen (*Pott*[2]). Da aber beim Opiumrauchen auch ein großer Teil des Morphins zerstört wird, treten die schädlichen Wirkungen nicht so rasch ein wie beim Opiumessen. Doch entstehen in beiden Fällen mit der Zeit die Symptome einer chronischen Vergiftung, die den Erscheinungen des Morphinismus nahe verwandt sind[3]. Die oft geschilderten Wirkungen des Opiumrauchens: Euphorie, gehobenes Selbstgefühl, Umnebelung des Bewußtseins mit erotischen Phantasiebildern, schließlich Müdigkeit und Schlaf scheinen keineswegs bei allen Individuen in gleicher Weise einzutreten. Nach späteren Angaben[4] sind die Berichte sicher zum Teil übertrieben.

Ersatzmittel des Morphins.

Man hat vielfach unter anderen Pflanzenalkaloiden nach Ersatzmitteln des Morphins gesucht, welche es in seiner elektiven Wirkung auf die Schmerzempfindung ersetzen könnten. Unter den anderen Opiumalkaloiden wirken das Papaverin und Narkotin nur sehr schwach narkotisch (*v. Schroeder*[5]). Eine in Mexiko einheimische und dort seit langer Zeit als Genußmittel gebrauchte Droge, die Kaktee Anhalonium Williamsi, enthält das Pellotin (*Heffter*[6]), welches narkotisch und tetanisierend wirkt, am Menschen aber nur leichte Hypnose erzeugt (*Jolly*); in Anhalonium Lewinii kommt neben anderen Alkaloiden das Mezkalin[6] vor. Dem Morphin nahestehende Alkaloide kommen auch in anderen Papaveraceen vor. Am meisten Übereinstimmung mit dem Morphin zeigt das Chelidonin aus dem einheimischen Schöllkraut Chelidonium majus, das auch in einer anderen Papaveracee Stylophoron diphyllum vorkommt. Das tetanische Stadium der Morphinwirkung fehlt ihm, die Beeinflussung des Großhirns ist aber analog der durch Morphin. Es lähmt überdies die sensiblen Nervenendigungen nach Art des Cocains und verändert die Muskeln an der Applikationsstelle (*H. Meyer*[7]).

Haschisch.

Als Ersatzmittel des Morphins wurden in früherer Zeit auch die Hanfpräparate vielfach versucht. Unter dem Namen Haschisch werden im ganzen Orient, namentlich in Ägypten sowie in Indien, Extrakte des Harzes des indischen Hanfs Cannabis indica als Genußmittel gebraucht, u. zw. sowohl geraucht, als innerlich genommen. Die große Zersetzlichkeit des wirksamen Bestandteils, der neuerdings von *S. Fränkel*[8] aus der Droge dargestellt werden konnte, läßt es begreiflich erscheinen, daß die in Europa angestellten Selbstversuche nicht immer so typische Ergebnisse lieferten, wie man es nach der Schilderung des Haschischrauchens der Orientalen erwarten sollte. Von der Morphinwirkung unterscheidet sich der von Haschisch hervorgerufene Rauschzustand durch das Vorwalten heiterer Halluzinationen. Euphorie und halbwache Träume gleichen der Wirkung des Opiumrauchens. Im Tierexperiment hat *Fränkel*[8] mit dem aus Haschisch dargestellten Cannabinol nur Narkose und Katalepsie erzeugt. Im übrigen entwickelt sich nach chronischem Haschischgebrauch eine „Cannabinomanie“, die in vielen Fällen, insbesondere bei

---

loide unter geeigneten Kautelen in befruchtete und bebrütete Eier eingespritzt werden. Kodein dagegen bleibt quantitativ erhalten. Versuche mit vermehrter und verminderter Sauerstoffzuführung weisen darauf hin, daß der Embryo, u. zw. erst von einer gewissen Entwicklungsstufe ab, Morphin und Heroin auf oxydativem Wege zerstört.

[1] *O. Loeb*, Verh. d. Ges. D. Naturforscher u. Ärzte und unveröffentlichte Versuche, Pharmak. Inst. Heidelberg.

[2] *Pott*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 42, S. 67.

[3] Vgl. *v. Bibra*, Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Nürnberg 1855.

[4] *van Brero*, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie 1896, Bd. 53, S. 569.

[5] *v. Schroeder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 96.

[6] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 65 und 1898, Bd. 40, S. 385.

[7] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29, S. 397.

[8] *S. Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 266, daselbst Literatur.

psychopathischen Individuen in ganz ähnlicher Weise zu einer Einbuße geistiger Regsamkeit, zu allgemeiner Abstumpfung, Indolenz etc. führt wie bei Gewohnheitstrinkern oder Opiophagen [1].

Scopolamin.

Scopolamin.

Das Scopolamin ist ein in verschiedenen Solaneen enthaltenes linksdrehendes Alkaloid, $C_{17}H_{21}NO_4$, das zuerst in Duboisia myoporoides gefunden wurde, aber auch neben Hyoscyamin in Hyoscyamus niger und in geringen Mengen auch in Atropa Belladonna und in anderen verwandten Pflanzen vorkommt. Es steht dem Atropin chemisch nahe; im Atropin ist die Tropasäure mit dem Tropin esterartig verbunden, im Scopolamin mit dem Scopolin.

Man hat das Scopolamin früher Hyoscin genannt und hat es aus dem Bilsenkraut Hyoscyamus niger dargestellt. Spätere Untersuchungen haben die Identität des reinen Hyoscins mit dem Scopolamin (*E. Schmidt*[2]) erwiesen, so daß der Name Hyoscin nunmehr aus dem Arzneibuch verschwunden und das Scopolamin als bromwasserstoffsaures Salz an seine Stelle getreten ist.

In seinen peripheren Wirkungen auf die Pupille, die Sekretionen u. s. w. schließt sich das Scopolamin dem Atropin eng an. Seine therapeutische Bedeutung verdankt es aber den centralen Wirkungen, welche sich von denen des Atropins durch ein weit stärkeres Hervortreten einer primären Lähmung gewisser Großhirncentren unterscheiden. Es war seit langer Zeit bekannt, daß das Extrakt des Bilsenkrautes beruhigend, also anders als das in ihm enthaltene Atropin und auch Hyoscyamin wirke. Unreine und wahrscheinlich Scopolamin enthaltende Präparate von Hyoscyamin wurden auch vielfach mit wechselndem Erfolge als Beruhigungsmittel bei Geisteskranken gebraucht. Das reine Hyoscin, das als drittes Alkaloid von *Ladenburg* aus der Droge dargestellt wurde, und das sich später als identisch mit dem Scopolamin erwiesen hat, wurde sodann von *Gnauck* u. a.[3] in die Therapie eingeführt. Es gelingt in der Tat, durch Scopolamin auch bei den schwersten Aufregungszuständen, in denen andere Schlafmittel sowie das Opium versagen, Schlaf oder wenigstens Beruhigung herbeizuführen.

Experimentell ist festgestellt, daß das Scopolamin an Kaninchen kaum merklich narkotisch wirkt; bei Hunden hingegen entsteht einige Zeit nach der Injektion einer wirksamen Dosis mehr oder weniger tiefer Schlaf. Vor dem Einschlafen tritt deutliche Unruhe auf, welche offenbar mit Halluzinationen und Sinnestäuschungen verbunden ist; unsicherer Gang, Schwanken, kurz ein rauschartiger Zustand geht der Müdigkeit und dem Schlafe voran. Der Mensch ist gegen die centrale Wirkung des Scopolamins viel empfindlicher, und schon Gaben von 0·5 *mg* sind meist zur Beruhigung ausreichend. Mydriasis und Akkommodationslähmung, Trockenheit im Munde und Rachen sind die begleitenden Nebenwirkungen.

Man gibt 0·25—1·0 *mg* Scopolaminum hydrobromicum (0·0005! Max. Dos. pro dosi, 0·0015! pro die D. A.) als subcutane Injektion, und in dieser Form der Anwendung liegt ein großer Vorteil für die Verwendung bei psychischen Aufregungszuständen.

---

[1] Vgl. *Warnock*, Journ. of mental Science 1903.

[2] *E. Schmidt*, Arch. der Pharmacie 1892 u. 1894.

[3] *Gnauck*, Charité-Annalen 1882, Bd. 8; *Wood*, Therapeutic Gazette 1885; *Kobert* u. *Sohrt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22, S. 396; *Erb*, Therapeut. Monatshefte 1887, S. 252.

Wenn man auch von **Scopolaminschlaf** spricht und in der Tat selbst bei schweren psychischen Aufregungszuständen durch das Mittel Schlaf herbeiführen kann, so besteht doch ein Unterschied zwischen der Wirkung des Scopolamins und der schlafmachenden Wirkung der **eigentlichen** Hypnotica. Der erste Angriffspunkt des Scopolamins liegt nämlich nicht in den Centren für die Auffassung der Sinneseindrücke, durch deren Beeinflussung die eigentlichen Hypnotica das Einschlafen begünstigen, sondern das Scopolamin räumt in erster Linie eine Erregung **motorischer** Centren weg. Die Patienten zeigen nach dem Eintritt der Scopolaminwirkung zuerst ein Erschlaffen der Muskulatur und die motorische Unruhe hört auf; erst nachher sinken die Kranken gleichsam in passiver Lage in sich zusammen, die Atmung wird durch die Erschlaffung der Epiglottis etwas röchelnd und die Sprechbewegungen sind gestört. Aber in diesem Stadium sind die Kranken noch bei Bewußtsein, fassen Gesichtseindrücke auf u. s. w. Erst nachher geht der Zustand in den Schlaf über, dem häufig Sinnestäuschungen, Halluzinationen und Delirien vorangehen. *Scopolaminschlaf.*

Auch bei Nervenkrankheiten mit motorischen Reizerscheinungen und insbesondere bei Paralysis agitans wird das Mittel mit Vorteil verwendet. Auf seine Anwendung als Ersatzmittel des Atropins in der Augenheilkunde gehen wir an anderer Stelle ein. Auch die Anwendung des Scopolamins in seiner Kombination mit Morphin als Narkoticum für chirurgische Eingriffe und als Unterstützungsmittel für die Inhalationsanästhesie werden wir später zu besprechen haben.

Das Scopolamin erweitert die Pupille und lähmt die Akkommodation wie das Atropin (s. d.); die Wirkungen am Auge treten nur rascher ein und sind flüchtiger als nach Atropin. Auch eine Hemmung der Sekretionen verursacht Scopolamin wie Atropin, und Trockenheit im Halse macht sich bei seiner Anwendung als lästige Nebenwirkung geltend. Dagegen ist die pulsbeschleunigende Wirkung am Menschen kaum ausgesprochen, ja das Scopolamin verlangsamt sogar manchmal den Puls, während im Tierexperimente die Lähmung des Hemmungsapparates am Herzen mit Sicherheit antritt. *Nebenwirkungen.*

Die **Gefahren** der Anwendung des Scopolamins liegen in einem Übergreifen der Lähmung auf das Atemcentrum[1] sowie in der Möglichkeit eines Herzkollapses. Im allgemeinen ist zwar der Abstand der schlafmachenden Scopolamingaben von den toxischen oder letalen sowohl beim Hunde als auch beim Menschen auffallend groß. Hunde, bei denen die wirksame Gabe mit 1 *mg* anfängt, vertragen mitunter 1 *g*, ohne daß damit die letale Dosis erreicht wäre. Doch scheint am Menschen, wie es in einzelnen Fällen auch beim Hund beobachtet wurde, die individuelle Empfindlichkeit sehr verschieden zu sein (vgl. *Kochmann, Sachs*[2] u. a.). In der wechselnden Resistenz der Kranken gegen das Mittel dürfte die wesentlichste Ursache dafür zu suchen sein, weshalb der Erfolg der centralen Scopolaminwirkung so verschieden ausfällt. Bei starken psychischen Aufregungszuständen sind nicht bloß höhere Dosen notwendig, es werden auch dem Erregungszustand entsprechend größere Dosen vertragen. Dies gilt allerdings nicht für alle Arten psychischer Erregung. *Gefahren der Anwendung.*

---

[1] Vgl. *O. Klauber*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 41.

[2] *Kochmann*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thér. 1904, Bd. 12, S. 99; Therapie der Gegenw. Mai 1903; *Sachs*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 30.

Verunreinigungen. Man hat auch Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke der angewandten Präparate beschuldigt. Es mag dies zum Teil mit der Schwierigkeit zusammenhängen, das Scopolamin aus den verschiedenen Solaneenarten völlig rein von anderen verwandten Alkaloiden zu gewinnen, denen eine von dem Mittel abweichende und zum Teil sogar entgegengesetzte Wirkung zukommt. So enthält Atropa Belladonna neben dem Scopolamin auch das Alkaloid Apoatropin, das weit schwächer mydriatisch und sehr giftig, u. zw. central heftig erregend wirkt und das sich, wie es scheint, manchmal als Verunreinigung in Scopolaminpräparaten findet (vgl. *Kobert*[1]). Die Anwesenheit dieser gefährlichen und die Wirksamkeit des Scopolamins in entgegengesetztem Sinne beeinflussenden Verunreinigung läßt sich nach *Kessel*[2] leicht durch die Reduktion (Braunfärbung) einiger zu der Lösung zugesetzter Tropfen von Kaliumpermanganatlösung nachweisen.

Frage der Zersetzlichkeit. Zur Erklärung der schwankenden klinischen Erfolge des Scopolamins hat man auch an die Möglichkeit der Zersetzung des Alkaloids in Lösungen, z. B. in den jetzt viel gebrauchten sterilisierten Ampullen gedacht (*Langer*[3]). Schon geringfügige Veränderungen des Scopolaminmoleküls könnten eine Abnahme der Wirksamkeit bedingen. So haben *Cushny* u. *Peebles*[4] gezeigt, daß das inaktive Alkaloid die peripheren Angriffspunkte viel schwächer beeinflußt als das *l*-Scopolamin; in der Wirksamkeit auf das Centralnervensystem war aber keine wesentliche Verschiedenheit nachweisbar. Eine genauere Prüfung der Wirksamkeit frisch hergestellter und steril aufbewahrter Lösungen (*Sachs*[5]) hat gleichfalls ergeben, daß zwar die antagonistische Wirkung älterer Lösungen gegen Muscarin (periphere Wirkung) abnimmt, daß aber eine Verringerung der centralen Scopolaminwirkung, auf die es therapeutisch ankommt, im Tierexperiment nicht nachweisbar ist. Auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften steril aufbewahrter Lösungen ändern sich nicht (*Willstädter* u. *Hug*[6]). Danach ist es wahrscheinlich, daß die individuell verschiedene Resistenz der Kranken die Hauptursache der verschiedenen Erfolge ist. Sie dürfte — in Analogie mit der individuell sehr stark schwankenden Fähigkeit des Kaninchens, das nahe verwandte Atropin (s. dort) zu zerstören — mit der individuell wechselnden Fähigkeit zur Zerstörung des Giftes zusammenhängen.

Morphin und Scopolamin. Von großer praktischer Bedeutung ist die Verstärkung, welche die Wirkung kleiner Morphingaben durch die Kombination mit Scopolamin erfährt. Dieser Synergismus (vgl. das letzte Kapitel über „Bedingungen der Arzneiwirkung“) läßt sich auch experimentell an verschiedenen Tierarten erweisen, u. zw. auch an solchen, bei denen das Scopolamin allein — selbst in größeren Gaben — gar nicht narkotisch wirkt. Die Kombination kleiner Morphingaben, und natürlich ebenso die Kombination von Pantopon und Narkophin, mit an und für sich kaum wirksamen Scopolamindosen führt demnach im wesentlichen zu einer Vertiefung der Morphinwirkung[7]. Übrigens verstärken sich auch Morphin und die Schlafmittel der Alkoholgruppe bei ihrer gleichzeitigen Einwirkung gegenseitig[8].

Alkohol.

Pharmakologische Gruppe des Alkohols. Haben wir in der Gruppe des Morphiums Substanzen kennen gelernt, die auf das Centralnervensystem der Wirbeltiere einen vorwiegend lähmenden Einfluß ausüben, die aber an Wirbellosen ganz

---

[1] *Kobert*, Zeitschr. f. Krankenpflege 1905, Bd. 27, Nr. 2.
[2] *Kessel*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thér. 1906, Bd. 16, S. 1.
[3] *Langer*, Therapeutische Monatshefte 1912, S. 121.
[4] *Cushny* u. *Peebles*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, S. 501.
[5] *Sachs*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 30.
[6] *Willstädter* u. *Hug*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 79, S. 146.
[7] *Bürgi*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1; *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.
[8] *Bürgi*, a. a. O.; vgl. auch *Fühner*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 4 und *Kochmann*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12, S. 328.

andere, an pflanzlichen Organismen gar keine specifischen Wirkungen entfalten, so gelangen wir nun zu einer großen und ganz andersartigen Gruppe von Körpern, die zwar auch vorwiegend lähmend wirken, deren Wirkung sich aber nicht nur auf das Nervensystem der Wirbeltiere, sondern auf das aller tierischen Organismen und auch nicht nur auf das Nervengewebe, sondern auf alles lebende Protoplasma erstreckt: das ist die sogenannte Gruppe des Alkohols. Mit dieser etwas willkürlich gewählten Bezeichnung umfassen wir eigentlich alle indifferenten organischen fettlöslichen Kohlenstoffverbindungen mit Ausschluß der nicht flüchtigen und in Wasser völlig unlöslichen und daher unresorbierbaren Kohlenwasserstoffe. Dahin gehören einfache und substituierte Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther, Ester, Säureamide, substituierte Harnstoffe u. a. m.

Für die ärztliche Anwendung kommt von dieser unbegrenzten Reihe nur eine beschränkte Anzahl von Substanzen in Betracht, die je nach der Dauer oder der Vergänglichkeit ihrer betäubenden Wirkung als Schlafmittel und Beruhigungsmittel (Hypnotica und Sedativa) oder als Betäubungsmittel (Anaesthetica) bezeichnet werden. Zwischen beiden Gruppen steht als verbindendes, zu beiden zugleich gehöriges Glied der Äthylalkohol. Seine Eigenschaften und Wirkungen sollen hier zuerst besprochen werden.

Alkohol.

Der Alkohol $C_2H_5 . OH$ entsteht aus Zucker durch die Hefegärung; hat sich in der Gärflüssigkeit Alkohol bis etwa 18% gebildet, so hört die Gärung auf, kann aber durch Verdünnen mit Wasser wieder in Gang gesetzt werden. Die Hefezellen werden also durch einen gewissen Alkoholgehalt der umgebenden Flüssigkeit betäubt, gelähmt. Diese funktionslähmende Wirkung des Alkohols erstreckt sich, wie die Beobachtung lehrt, auf alle lebenden Organismen.

Erregungserscheinungen nach Alkohol.

In vielen, wenn auch keineswegs in allen Fällen sehen wir, daß der lähmenden Wirkung eines Stoffes eine anfänglich erregende vorangeht. Wir haben zu untersuchen, ob dies auch bei dem Alkohol der Fall ist. In der Tat sind die ersten und im Beginn allein in die Augen fallenden Erscheinungen beim Menschen ein gesteigerter Sprech- und Bewegungstrieb, lebhafte Atmung, beschleunigter Puls, Rötung des Gesichts, alles Zeichen von „Erregung“, der dann erst nach größeren Alkoholgaben eine allgemeine Depression, Müdigkeit, verlangsamte Atmung und Circulation, Verminderung aller Reflexe folgen.

Zunächst läßt sich feststellen, daß die primäre Veränderung, durch welche jene Erregung hervorgerufen wird, in den Großhirnhemisphären angreift; die Erregungserscheinungen sind um so schwächer, je weniger entwickelt das Großhirn ist, und wenn letzteres bei Tieren entfernt ist, so fehlen die Erregungserscheinungen ganz (Versuche von *Baratynsky*[1] an enthirnten und monatelang überlebenden Fröschen und Tauben).

Wesen der Erregung.

Über das Wesen dieser Erregung ist vielfach gestritten worden. Es ist zunächst nötig, den Begriff der Erregung sich klarzumachen. Jede Lebensäußerung, ob bewußt oder unbewußt, ist Reaktion, d. h. Antwort auf einen „Reiz“; spontane, d. h. ohne zureichenden Grund

[1] *Baratynsky,* Arch. des scienc. biol. St. Pétersbourg 1894, Bd. 3, S. 167

eintretende Veränderungen, Bewegungen, Tätigkeiten sind unmöglich. Ruft die Einwirkung einer Substanz im Organismus eine Reaktion hervor, so kann sie entweder selbst den unmittelbaren Reiz bilden (z. B. Kochsalz auf Nerven), oder sie ermöglicht das Einsetzen und Wirksamwerden anderer dauernd vorhandener, aber sonst unterschwelliger Reize, oder endlich sie bewirkt, daß die Entladung, die einem wirksamen Reize folgt, ausgebreiteter oder heftiger als normal ist. Im ersten Fall sprechen wir von „direkter Erregung", im zweiten und dritten von „Steigerung der Erregbarkeit". Vergleichsweise entspricht dem ersten Fall das Schließen des Quecksilberkontakts in einem elektrischen Stromkreis, dem zweiten das Empfindlichereinstellen der Kontaktspitze, dem dritten das Ausschalten von Widerständen oder Einschalten von Leitern. Es ist klar, daß im zweiten und dritten Falle, die sich übrigens meistens nicht auseinanderhalten lassen, eine Zustandsänderung des betreffenden Organapparates vorliegt, also entweder eine Reaktionsbeschleunigung oder eine Beseitigung von Hemmungen.

Alle Zellfunktionen haben wir uns nämlich als Resultat chemischer Vorgänge vorzustellen, u. zw. abbauender (katabolischer), die unter Energieentladung vor sich gehen, und aufbauender (anabolischer), die zu Neuansammlung von Energie führen. Die Energieentladung kann, nach Analogie katalytischer Beeinflussung chemischer Prozesse im Reagensglas, auch in der Zelle beschleunigt oder aber durch hemmende Stoffe verlangsamt werden. Beseitigung hemmender oder Zuführung beschleunigender Stoffe bewirken in gleicher Weise vermehrte Energieentladung, d. h. Steigerung der Funktion: „Erregung".

Die Beseitigung von Hemmungen ist vielleicht das häufigere Geschehen, weil die meisten oder vielleicht alle Organe oder Organfunktionen in einem Gegengewichts- und Wettstreitsverhältnis stehen, so daß jede Funktion in einer antagonistischen ihre normale Begrenzung oder Hemmung findet. Das Ausschalten (Lähmen) der einen bedeutet das Auslösen oder Verstärken (Erregung) der andern. Dies Verhältnis gilt sogar nicht nur für antagonistische, sondern auch für gleichgerichtete, konkurrierende Funktionen: Ausschaltung des einen Herzvagus steigert die Erregbarkeit des andern, d. h. in den peripheren im Herzen gelegenen Hemmungsapparaten konkurrieren die Einflüsse des rechten und des linken Vagus[1]. In ähnlicher Weise konkurriert in den Endapparaten sogar auch die centrale Innervation mit peripher angreifenden chemischen Reizen: so steigert Durchtrennung des Halssympathicus die direkte (chemische) Erregbarkeit des peripheren Dilatatorenapparats der Katzeniris, dem er sonst vom Centrum aus Impulse zuführt.

Mit *Goltz* und *J. Loeb* schreiben wir dem Großhirn eine Hemmungs- und Abschließungsfunktion zu, die gegenüber allen anderen zentripetalen und zentrifugalen Prozessen im Nervensystem die Konzentrierung der Aufmerksamkeit und des Willens auf den jeweils zweckmäßigen Perceptions- oder Bewegungsakt überhaupt erst ermöglicht. Es liegt dann am nächsten, anzunehmen, daß der Alkohol im Anfang seiner Wirkung nur diese hemmende Großhirnfunktion schwächt und dadurch die ungeordneten, unkonzentrierten und deshalb planlos gesteigerten Reaktionen der widerstandsfähigeren tieferen Nervencentren (Basalganglien, Mark) hervortreten läßt; für das hemmungslose Gebaren des Berauschten, die Redseligkeit, sein unmotiviertes Lachen, Weinen, seine Zornesausbrüche u. s. w. gibt dies eine nach Analogie der gleichen Erscheinungen bei bilateraler Rindenerkrankung zureichende Erklärung; in gleichem Sinne

[1] *v. Tschermak,* Monatshefte f. Psych. u. Neurol. 1909, Bd. 26.

deutet die mangelnde Regelung des Gleichgewichts und der Verlust des Muskelsinnes beim Berauschten auf eine unmittelbare Schwächung der Kleinhirnfunktionen. Indes bleibt die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß auch direkte Erregungswirkungen des Alkohols etwa im Bereich der Basalganglien und der Medulla oblongata merklich mitspielen, u. zw. kämen als solche in Betracht die Erregungserscheinungen im Gebiet motorischer Funktionen.

Motorische Erregung.

Die motorischen Erregungssymptome sind seit jeher bekannt; ihnen hauptsächlich verdankt der Alkohol den Ruf eines Belebungs- und Stärkungsmittels, dessen man sich in Fällen von Ermüdung oder körperlicher Schwäche zur Überwindung von Anstrengungen u. s. w. gern bedient. Eine genaue, d. h. kritische Feststellung der motorischen Erregung durch Alkohol und eine Analyse derselben verdanken wir aber erst der Arbeit der letzten Dezennien. Mit Hilfe des *Mosso*schen Ergographen hat zuerst *Warren Lombard*[1] durch Versuche mit willkürlicher und mit unwillkürlicher Muskelarbeit festgestellt, daß durch den Genuß kleiner Alkoholmengen zwar nicht die willkürliche Muskelarbeit verstärkt, wohl aber die Ermüdung hintangehalten wird, so daß sich eine längere und daher im ganzen größere Arbeitsleistung ergibt. Bei unwillkürlicher, durch peripheren elektrischen Reiz ausgelöster Arbeit ließ sich dagegen nicht nur keine Verbesserung, sondern sogar eine Verschlechterung des Arbeitserfolgs beobachten: daraus folgt, daß die durch Alkohol hervorgerufene Arbeitssteigerung hauptsächlich central bedingt sein muß. *Lombards* Resultat, das Hinausschieben der Ermüdung durch kleine Gaben von Alkohol, ist im wesentlichen bestätigt worden durch *Frey*[2], durch *Kräpelin*[3] und seine Mitarbeiter und zuletzt durch *Joteyko*[4]; *Rivers*[5] konnte diese Wirkung sehr kleiner Alkoholmengen in sorgfältig kontrollierten Versuchen allerdings nicht mit Sicherheit bestätigen. Die psychophysische Erörterung *Kräpelins*[6] sowie die auf mathematischer Analyse begründete sehr plausible Deutung der Ergogramme durch *Joteyko* führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß es sich dabei hauptsächlich um eine durch Alkohol verursachte Erleichterung der cerebralen motorischen Prozesse handelt. (Vgl. hiezu Pharmakol. d. Muskeln.)

Nach *Kräpelin* kann diese Erleichterung der motorischen Vorgänge wegen der Möglichkeit, sie beliebig oft hintereinander durch wiederholte kleine Alkoholgaben hervorzurufen, nicht auf einer jeweiligen Abschwächung von Hemmungen, sondern nur auf einer unmittelbaren, rasch abklingenden Erregbarkeitssteigerung motorischer Centren oder Bahnen beruhen. Dieses Argument *Kräpelins* ist indes keineswegs zwingend: eine Betäubung von Hemmungscentren durch Alkohol kann ebenso als rasch vorübergehend angenommen werden, so daß sie sich wiederholt hervorrufen ließe.

Noch weniger stichhaltig ist aber die entgegengesetzte Annahme, dem Alkohol kämen überhaupt nur direkt lähmende Eigenschaften zu, es könne sich daher auch bei der sog. „Alkoholerregung“ immer nur um die Folgen von Lähmungen, Gleichgewichtsstörungen u. s. w. handeln. Denn tatsächlich ist un-

[1] *Warren Lombard,* Journ. of Physiol. 1892, Bd. 13, S. 1.
[2] *Frey,* Mitt. aus Klin. d. Schweiz. 4. Reihe, 1896, Heft 1.
[3] *Kräpelin,* Über die Beeinfl. einf. psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.
[4] *Joteyko*, Trav. du labor. de l'Inst. Solvay, Bruxelles 1904, 6, 4.
[5] *Rivers*, The infl. of alcohol and other drugs on fatigue. London 1908.
[6] *Hoch* u. *Kräpelin,* Psychol. Arbeiten, 1895.

mittelbare Steigerung der Erregbarkeit durch Alkohol nachgewiesen worden am isolierten Froschnerven (*Mommsen*[1], *Efron*[2], *Breyer*[3]), am Nervenmuskelpräparat (*Scheffer*[4] u. a.), an Flimmerzellen (*Engelmann* 1868, *Breyer* 1903) und auch an Pflanzenzellen, in denen Alkohol die Plasmaströmung beschleunigt (*E. Josing*[5]). Warum Gleiches nicht für Centralnervenapparate sollte gelten können, ist nicht einzusehen. Beinahe kommt es auf einen Streit der Bezeichnung hinaus: den Stromverbrauch in einem Kreis kann man vermehren ebenso durch Schwächung (Verkürzung, Ausschaltung) eines Widerstandes wie durch Verstärkung (Verbesserung) einer Leitstrecke, und ob in einem Teilstromkreis die Leitung verstärkt (der Widerstand verringert wird) oder ob sie im konkurrierenden Teilstrom geschwächt wird, kommt auf den gleichen Erfolg heraus; immer handelt es sich nur um Zuleitung vermehrter Stromenergie durch die betreffende erregte Strecke, nicht um Erzeugung von Energie.

Die Erregung bei einmaliger Einführung von Alkohol ist in keinem Fall von längerer Dauer ($^1/_2$—1 Stunde) und schlägt nach größeren Gaben in ihr Gegenteil um; bei abstinenten Erwachsenen dürften etwa 30—40 *g* entsprechend 250—300 cm^3 Wein oder einem Liter Bier die Grenzdosis bilden (*Kräpelin*), bei an Alkohol Gewöhnten liegt sie natürlich höher.

Mit der Erleichterung der motorischen Leistungen, zumal wenn sie bei Krankheits- und Erschöpfungszuständen nur mit großer Willensanstrengung zu stande gebracht werden können, ist eine Steigerung des Kraftgefühls und damit des gesamten Wohlbefindens verknüpft; auch können mittelbar andere Vorgänge im Körper des Patienten, wie Ernährung und Stoffwechsel, durch die erleichterte Innervation günstig beeinflußt werden. Damit ist die eine Seite der analeptischen anregenden Wirkung des Alkohols genügend erklärt. Es ist übrigens eine allgemein bekannte Tatsache, daß bei wiederholtem reichlichen Genuß von Alkohol Gewöhnung an seine Nervenwirkung eintritt; die anfänglich verspürte Anregung bleibt aus, wenn nicht die Gaben gesteigert werden. Daraus ergibt sich ohneweiters, daß gewohnter, täglicher Alkoholgenuß nicht nur nicht geeignet ist, die Körperarbeit zu erleichtern oder zu verbessern, sondern eher wegen seiner sonstigen schädigenden Wirkungen mittelbar zu verschlechtern. Die in verschiedenen Kriegen oder beim Sport gewonnenen Erfahrungen stehen hiemit in vollem Einklang.

Atmung.

Die andere Seite der erregenden Alkoholwirkung, soweit das Centralnervensystem in Betracht kommt, betrifft die Atmung. Sie wird verstärkt, so daß die Atemgröße, d. i. die in der Zeiteinheit gewechselte Luftmenge, zunimmt; es ist dies eine Folge nicht nur sensibler Erregung des Geschmacks, Geruchs, der Bronchial- oder Magennerven oder der erhöhten Muskeltätigkeit, sondern wahrscheinlich auch unmittelbarer Erregung des Atemcentrums (*Wilmanns*[6] u. a.). Die Verstärkung der Atmung tritt selbst im Schlaf und nach schlafmachenden Dosen von Alkohol ein und wird daher am Krankenbett, bei Ver-

---

[1] *Mommsen, Virchows* Arch. 1881, Bd. 83, S. 243.
[2] *Efron, Pflügers* Arch. 1885, Bd. 36, S. 467.
[3] *Breyer, Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99, S. 481.
[4] *Scheffer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 24.
[5] *E. Josing*, Jahrb. f. w. Botanik 1901, Bd. 36; vgl. auch *Hamburger* u. *de Haan*, kon. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, Okt. 1911: Anregung der Phagocyten durch Alkohol.
[6] *Wilmanns, Pflügers* Arch. 1897, Bd. 66, S. 167.

gifteten oder im Chok Liegenden von Nutzen sein können; doch sind die leichter flüchtigen Glieder der Alkoholgruppe (Äther, Essigäther) für diesen Zweck viel wirksamer und brauchbarer. Daß übrigens für den gesunden, angestrengt arbeitenden Menschen die künstliche Verstärkung der Atmung als nutzlose Mehrinanspruchnahme des Atemapparates höchstens nachteilig sein kann, versteht sich von selbst.

Abschwächung der Perception und Assoziation.

In den meisten übrigen Richtungen erleidet die Tätigkeit des Centralnervensystems durch Alkoholgenuß, soweit genaue Feststellungen darüber vorliegen, von vornherein eine Abschwächung. Das gilt insbesondere von der Fähigkeit, Sinneseindrücke aufzufassen und Vorstellungen zu verknüpfen (Perception und Assoziation). Geht dies schon aus der groben Erfahrung hervor, daß durch Alkoholgenuß die Urteilskraft niemals erhöht, vielmehr immer geschwächt wird — Unterschätzung von Wagnis oder Gefahr, Überschätzung der eigenen Person, unzeitgemäße Vertrauens- und Redseligkeit u. s. w., so ist es mit aller möglichen Strenge durch die experimentellen, messenden Versuche von *Kräpelin* und seinen Mitarbeitern und Nachfolgern nachgewiesen worden (cf. auch *Jacobj*[1], Beeinflussung des Kraftsinns durch Alkohol).

Wirkung auf die „Stimmung".

Für das körperliche und seelische Wohlbefinden ist bestimmend der Grad der Unlustgefühle und Hemmungen, unter deren wechselnd starkem Einfluß wir dauernd stehen, da positive Lustgefühle nie anders als nur vorübergehend bewußt empfunden werden können und sich dem *Weber-Fechner*schen Gesetz entsprechend bei gleichbleibendem Reize abstumpfen. Ebenso bedeutet auch Empfindung von Gesundheit nichts anderes als Nichtempfinden von krankhaften Störungen. Daraus folgt ohneweiters, daß jede allgemeine Verdunkelung des Empfindungs- und des von ihm bedingten Vorstellungslebens zur Euphorie führen muß; und wenn schon im täglichen Leben „der Wein des Menschen Herz erfreut", so gilt dies selbstverständlich in noch höherem Grade für den körperlich und seelisch leidenden Zustand eines Kranken. Da aber erfahrungsgemäß von den Gemeingefühlen, d. i. dem Grade subjektiver Euphorie, reflektorisch auch fast alle Körperfunktionen, Appetit und die von ihm abhängige Verdauung, Stoffwechsel, Kreislauf, Atmung, Schlaffähigkeit, sehr wesentlich beeinflußt werden, so liegt es auf der Hand, daß in geeigneten Fällen der Alkohol eine sehr wertvolle Arznei sein kann, durch deren Wirkung die Kräfte des Kranken geschont und gehoben werden.

Dazu ist jedoch zu bemerken, daß bei manchen Nervenleidenden jede, auch nur einmalige, ganz mäßige Alkoholzufuhr schädlich wirken kann; so unter anderen bei Epileptikern, deren „Verstimmungen" in mancher Beziehung den durch Alkoholrausch hervorgebrachten Störungen gleichartig sind und durch Alkoholgenuß aufs heftigste gesteigert werden können (*Groß, Kräpelin*[2]); und ferner daß die Verordnung länger fortgesetzten oder dauernden Alkoholgenusses zur „Stärkung, Appetitanregung, Nervenberuhigung" etc. unter allen Umständen bei willensschwachen neurasthenischen Patienten die größten Bedenken hat.

[1] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 49.

[2] *Kräpelin*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 42. Vgl. auch die sorgfältigen Untersuchungen von *H. M. Vernon* und Mitarbeitern, Med. Research Comm., Juni 1919, London.

Auf die Symptome und auf die individuellen wie sozialen Folgen des chronischen Alkoholismus soll hier nicht eingegangen werden, ebensowenig auf die prophylaktischen Methoden zu seiner Bekämpfung, die „Mäßigkeits- und die Enthaltsamkeits“-Bewegung. Eine kurze Übersicht der einschlägigen Probleme gewährt u. a. die Schrift von *Laquer*, Mäßigkeit und Enthaltsamkeit, Alkohol und Nachkommenschaft, Alkoholforschungsinstitute. Wiesbaden 1913.

Lähmung des Nervensystems durch große Gaben.

Nach großen Gaben Alkohol folgt die Betäubung, die vollständige Lähmung der Gehirntätigkeit — es schwindet das Bewußtsein und die Reflexfunktion des Hirns, der wärmeregulierenden Centren, weiter die des Rückenmarks und schließlich bei tödlichen Gaben auch die Erregbarkeit des im verlängerten Mark gelegenen Atemcentrums. Therapeutisch kann die Alkoholnarkose zur symptomatischen Bekämpfung heftiger Erregungszustände des centralen Reflexapparates, wie z. B. bei Strychninvergiftung, wohl benutzt werden, zumal wenn andere sonst vielleicht geeignetere Mittel nicht zur Hand sind; auch für operative Zwecke gilt das gleiche und bei manchen Naturvölkern wird in der Tat der zu Operierende mit Palmwein oder dergleichen bis zur vollständigen Empfindungslosigkeit trunken gemacht (*Felkin*[1]). Indes läßt sich weder die Dauer des Vorstadiums — der Erregung — noch die der vollständigen reflexlosen Narkose mit einiger Sicherheit vorausbestimmen; zu diesem Nachteil kommen die langen üblen Nachwirkungen[2].

Wirkung auf den Kreislauf.

Da der Alkohol, wie eingangs schon erwähnt, nicht nur auf die Nervensubstanz, sondern auch auf alles lebende Protoplasma zu wirken vermag, so beeinflußt er am Menschen keineswegs nur die Funktionen des Centralnervensystems, sondern mehr oder weniger auch alle anderen Organfunktionen. Hier soll nur so weit darauf eingegangen werden, als es zum Verständnis des allgemeinen Wirkungsbildes erforderlich erscheint. Zu diesem Bilde gehört u. a. eine Verstärkung der Herztätigkeit und Beschleunigung des Pulses, die beim Gesunden kaum oder gar nicht, beim Kranken aber oft in sehr wirksamer und augenfälliger Weise eintreten.

Wärmegefühl.

Weiterhin wird durch Alkohol der centrale Tonus der Vasomotoren herabgesetzt und dadurch werden die Gefäße erweitert. Diese Wirkung betrifft ganz besonders die Hautgefäße; mit ihrer Erweiterung hängt das Wärmegefühl zusammen, das bei der Alkoholaufnahme in der Kälte gesucht wird. Wir empfinden unsere Wärme nur nach dem Zustande der Endapparate der Temperaturnerven in der Haut, d. h. wir empfinden uns um so wärmer, je besser die Haut durchblutet wird. Trotz des tatsächlich gesteigerten Wärmeverlustes infolge des Transports von Wärme aus dem Körperinnern nach der wärmeabgebenden Oberfläche entsteht deshalb durch die Hautgefäßerweiterung schon nach kleinen Alkoholgaben ein trügerisches Wärmegefühl.

Wärmeverlust.

Bei nicht narkotischen Gaben wird der größere Verlust durch regulatorische Steigerung der Wärmeproduktion gedeckt, die Körpertemperatur ändert sich nicht; nach größeren Gaben aber werden die

---

[1] *Felkin*, Lage und Stellung der Frau bei der Geburt. Diss. Marburg 1885.

[2] Nach Versuchen von *Finkelnburg* (Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 80) veranlaßt Alkohol eine lange anhaltende Vermehrung der Liquorabsonderung und damit des Subarachnoidealdruckes; es ist nicht unwahrscheinlich, daß die erwähnten Nachwehen der Alkoholbetäubung zum großen Teil Folgen dieser Drucksteigerung sind.

wärmeregulierenden Centren wie die anderen Hirncentren betäubt, die chemische Regulation wird unzureichend und der Körper kühlt sich stark ab. Die Gefahr des Erfrierungstodes des Berauschten im Winter ist die Folge. Die Störung der Wärmeregulation durch Alkohol ist, wie in dem Kapitel über die Antipyrese näher begründet werden wird, im Fieber besonders stark ausgeprägt, so daß man den Alkohol geradezu als ein Antipyreticum hat verwenden können. In der Tat ist seine thermische Wirkung prinzipiell gar nicht verschieden von der der eigentlichen Antipyretica; sie tritt jedoch erst in Gaben ein, die auch andere Funktionen in hohem Grade beeinträchtigen, so daß der Alkohol als „specifisches" Antipyreticum nicht zu brauchen ist, so wenig etwa wie Arsenik als Brechmittel, obschon dessen brechenerregende Wirkung ganz gleich der des Antimons ist.

Antiseptische Wirkung.

Man hat vom Alkohol auf Grund einiger klinischer Beobachtungen auch behauptet, daß er antiseptische und antibakterielle Wirkungen vom Blute aus entfalten könne. Diese Annahme entbehrt einer stichhaltigen Begründung; soweit aus den experimentellen Untersuchungen von *Laitinen*[1] Schlüsse zu ziehen sind, setzt er vielmehr die Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen herab. Daß aber septisch fiebernde Kranke ganz außerordentlich große Mengen Alkohol vertragen, ohne berauscht zu werden, ist eine oft beobachtete, merkwürdige Tatsache, die sich ähnlich erklären dürfte wie die außerordentlich hohe Widerstandsfähigkeit eines atropinvergifteten Hundes gegen Morphin (*Binz*[2]). Es ist auch möglich, daß der Fiebernde den Alkohol rascher verbrennt als der Gesunde; geprüft ist dies bisher nicht.

Dagegen kann der Alkohol äußerlich wegen seiner Fett- und Wasserlöslichkeit und seiner gewebehärtenden Kraft mit Vorteil als Desinfiziens verwandt werden (*Ahlfeld*[3]). Aus dem gleichen Grunde dringt Alkohol auf die Haut gerieben durch die Epitheldecke und ruft eine örtliche Reizung sensibler und vasodilatatorischer Nervenenden hervor: er ist ein „Hautreizmittel".

Schicksal im Organismus.

Der Alkohol wird im Warmblüterorganismus bis auf geringe durch die Atemluft entfernte Spuren (2—5%) verbrannt, selbstverständlich unter entsprechender Wärmebildung[4]. An Alkohol gewöhnte Tiere verbrennen nach den Untersuchungen von *Pringsheim*[5] den Alkohol rascher als nicht gewöhnte — etwa in $^2/_3$ der Zeit, welche die Verbrennung der gleichen Gabe an nicht gewöhnten Tieren beansprucht. Damit stimmen auch die entsprechenden Versuche *Schweisheimers*[6] an Trinkern und Nichttrinkern.

Daß durch die Verbrennung des Alkohols im Stoffwechsel calorisch äquivalente Mengen von Körperbestandteilen (Kohlenhydrate und Fette) gespart werden können, ist durch zahlreiche Untersuchungen (*Atwater*,

[1] *Laitinen*, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1900, Bd. 34, Heft 2.
[2] *Binz*, Zentralbl. f. klin. Med. 1893. 14. Jahrg.
[3] *Ahlfeld*, *Volkmanns* Samml. klin. Vortr. Nr. 310/311, 1901.
[4] Über die Oxydation des Alkohols durch ein Oxydationsferment in der Leber vgl. *J. Hirsch*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 77, S. 129.
[5] *Pringsheim*, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12.
[6] *Schweisheimer*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 109, S. 271.

R. O. Neumann, Rosemann[1] u. a.) festgestellt worden; er vermag, was nicht unwichtig zu sein scheint, die Kohlenhydrate, abgesehen von ihrem calorischen Energiewerte, unter Umständen auch physiologisch zu vertreten: bei diabetischer Acetonvergiftung drückt Alkoholzufuhr, ähnlich wie die der Kohlenhydrate, die Acetonbildung herab (*Neubauer*[2]). Der Alkohol kann daher — soweit von seinen toxischen Wirkungen abgesehen wird — als ein Surrogat von Nahrungsstoffen betrachtet und am Krankenbett gelegentlich auch als solches benutzt werden.

Methylalkohol. Ähnlich wie der Äthylalkohol wirken die ihm nahestehenden Glieder der homologen Reihe, jedoch so, daß im allgemeinen die narkotische Wirkungsstärke der homologen Alkohole mit der Zahl ihrer Kohlenstoffatome zunimmt[3]. Die unmittelbar narkotische Wirkung ist aber keineswegs maßgebend für die sonstige Giftigkeit dieser Stoffe und es ist besonders hervorzuheben, daß der unmittelbar am schwächsten wirksame Methylalkohol[4] von allen doch der giftigste ist; mehrere Stunden oder auch Tage nach dem Genuß von nur geringen Mengen (8—10 *g* oder sogar weniger) treten schwere Magendarmstörungen, Mattigkeit, in sehr vielen Fällen dauernde Erblindung und nicht selten im Koma der Tod[5] ein. Der resorbierte Methylalkohol wird im Organismus sehr langsam, u. zw. zum Teil zu Ameisensäure oxydiert. Formiate sind nun zwar wenig giftig, wenn sie als solche appliziert werden: sie dringen, wie es scheint, nicht in die nervösen Elemente ein; bildet sich aber Ameisensäure aus dem Methylalkohol innerhalb der funktionswichtigen Zellen, z. B. in den Retinalganglien, so wird die Giftwirkung verständlicher[6]. Wesentlicher ist vielleicht die kumulative Wirkung: nach einmaliger Vergiftung findet sich der Methylalkohol noch am dritten und sogar fünften Tage im Blute der Versuchstiere[7].

Inhalationsanaesthetica.

Wirkungstypus der Hypnotica und Anaesthetica. In der Alkoholwirkung auf das Centralnervensystem haben wir gleichzeitig den Wirkungstypus für eine sehr große Anzahl anderer Verbindungen kennen gelernt, welche größtenteils der Fettreihe angehören. Es sind jene Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester etc., welche als indifferente Verbindungen weder saurer noch alkalischer, noch salzartiger Natur, weniger durch chemische als durch physikalische Affinität zu bestimmten Bestandteilen des Protoplasmas charakterisiert sind. Auch Substanzen, welche nicht aliphatisch sind, wie z. B. das Stickoxydul oder das Kohlendioxyd, gehören in diesem pharmakologischen Sinne zur Alkoholgruppe. Therapeutisch sind aus diesem Heere von Verbindungen selbstverständlich nur wenige brauchbar, bei denen die narkotische Wirkung rein ausgeprägt ist und stark genug hervortritt.

So verschieden bei oberflächlicher Betrachtung einerseits das Bild einer tiefen, aber kurz dauernden Narkose und anderseits die nur beruhigende, aber anhaltende Wirkung einer kleinen Dosis Veronal erscheinen mag, ihrem Wesen nach sind beide Arzneiwirkungen doch

[1] *R. O. Neumann*, Arch. f. Hygiene 1899, Bd. 36 u. Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 28; *Rosemann, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 86, S. 307 (daselbst Literatur). Über Resorption und Schicksal von Alkohol verschiedener Konzentration beim Hund: *E. Mellanby*, Med. Research Committee, Febr. 1919, London.

[2] *Neubauer*, Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 17.

[3] *Fühner*, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 57, S. 465.

[4] *Whitney*, Americ. Journ. of Physiol. 1912, Bd. 30, S. 463.

[5] Vgl. u. a. *E. Rost*, Med. Klinik 1912, Nr. 3 u. Real-Enzyklop. der ges. Heilk. 4. Aufl., 1914, Bd. 15, S. 746 mit vollständiger Literatur.

[6] Vgl. *Harnack*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 8.

[7] *Nicloux* et *Plout*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1912, Bd. 72, S. 63 u. *Völtz*, Med. Klinik 1912, Bd. 8, Nr. 17.

die gleichen. Nur machen wir in beiden Fällen von ganz verschiedenen Stadien ein und derselben Grundwirkung Gebrauch. Denn alle diese Substanzen, sowohl die Hypnotica als auch die Anaesthetica, schalten in großen Gaben durch ihre lähmende Wirkung die Funktion des Gehirns und zugleich die des Rückenmarks aus, während das Atemcentrum noch ausreichend funktioniert und auch der Kreislauf noch wenig geschädigt ist. Bei der Narkose durch Äther und Chloroform gestattet es die Aufnahme durch die Lungen, diesen stärksten, mit dem Leben eben noch verträglichen Grad der Giftwirkung auf das feinste abzustufen und gerade nur so lange festzuhalten, als es für den Zweck schmerzloser Operationen notwendig erscheint. Im Gegensatz hiezu macht man bei der Anwendung der Hypnotica gerade von den ersten Anfangsstadien der allgemeinen Alkoholwirkung Gebrauch, durch welche die Erregbarkeit der Großhirnrinde in bestimmten Funktionsgebieten nur eben herabgesetzt wird.

Historisches zur Inhalationsanästhesie.

Die Entdeckung der Inhalationsanästhesie verdankt die Heilkunst Experimenten, die über die Wirkung chemisch reiner Gase am Menschen angestellt wurden. Als durch *Lavoisier, Priestley* u. a. gegen Ende des XVIII. Jahrhunderts die Chemie der gasförmigen Verbindungen entstand, wurden auch die Wirkungen der Gase am Menschen vielfach studiert, ja man suchte dieselben sogar therapeutisch zu verwerten. Der englische Physiker *Humphry Davy* entdeckte zu Beginn des XIX. Jahrhunderts die berauschenden Wirkungen des Stickoxyduls und erkannte schon damals, „daß das Stickoxydul unter anderen Eigenschaften auch die zu haben scheint, den Schmerz aufzuheben". „Man könnte es mit Vorteil bei chirurgischen Operationen anwenden." Aber weder *Davy* noch seine Zeitgenossen erkannten, vielleicht infolge der Unhandlichkeit des Stickoxyduls, daß der beobachtete Rauschzustand der Vorläufer einer wirklichen Narkose sei.

So kamen die anfangs mit großem Enthusiasmus geschilderten und häufig wiederholten Experimente der Stickoxyduleinatmung aus der Mode und wurden nur noch ab und zu demonstriert. Bei Gelegenheit einer solchen Demonstration in der kleinen amerikanischen Stadt Hartford machte nun 1844, 40 Jahre nach *Davys* Studien, der Zahnarzt *H. Wells* von neuem die Entdeckung der Anästhesie durch Stickoxydul.

Es entging seiner Beobachtung nicht, daß eine Versuchsperson, die nach der Einatmung benommen umhertaumelte und sich dabei zufällig eine nicht unerhebliche Verletzung zuzog, keinerlei Zeichen von Schmerz zeigte. *Wells* vermochte aber dem Stickoxydul den Eingang in die Praxis nicht zu verschaffen; seine Bemühungen waren erfolglos, weil das Stickoxydul schwer zu handhaben und für größere Operationen ungeeignet war; erst viel später kam die Stickoxydulnarkose in verbesserter Technik wieder auf. Indessen wurde der Gedanke der Inhalationsanästhesie bald in glücklicherer Weise weiter verfolgt, u. zw. von einem Augenzeugen der *Wells*chen Versuche, dem Zahnarzt *Morton* in Boston, der im Verein mit dem Chemiker *Jackson* nach einem geeigneteren narkotischen Gase suchte. *Jackson* gab die Anregung, den Äther zu versuchen, dessen berauschende Wirkung am Menschen bekannt war, und von dem vielleicht schon früher einzelne Chirurgen Gebrauch gemacht hatten.

1846 führten *Morton* und der Chirurge *Warren* die erste größere Operation in Äthernarkose aus. 1847 wurde die Entdeckung der Äthernarkose der Pariser Akademie mitgeteilt und noch im gleichen Jahre berichtete *Flourens* an die Akademie, daß das Chloroform im

Tierexperiment die gleiche Wirkung habe wie der Äther, nur viel stärker und rascher anästhesiere. *Simpson* in Edinburg hat 1847 das Chloroform zuerst am Menschen angewandt.

Bedeutung der Flüchtigkeit für die Anwendung der Anaesthetica.

Der große Fortschritt knüpft sich an die Entdeckung von flüchtigen narkotischen Substanzen. Kein anderer Resorptionsweg ist nämlich so geeignet, den für eine ausreichende Anästhesie erforderlichen Grad der Giftwirkung ohne Lebensgefahr rasch zu erreichen und in jedem beliebigen Momente ebenso rasch wieder abklingen zu lassen, als der Resorptionsweg durch die Lungen. Alle vom Magen aus angewandten Narkotica, die man früher zum Zwecke der chirurgischen Anästhesie versucht hatte — Mandragora, Opium, Alkohol — kommen weit langsamer zur Wirkung, vor allem aber beherrschen wir dabei den Gang der Resorption viel weniger und können ein weiteres Ansteigen der Giftkonzentration im Blute nicht mehr willkürlich unterbrechen, nachdem die Dosis einmal einverleibt ist. Um in kurzer Zeit eine vollständige Anästhesie zu erzielen, muß der schnellste Weg der Aufnahme für das Narkoticum gangbar sein, und ebenso muß auch die Wiederausscheidung des Giftes auf diesem raschesten Wege erfolgen, um die Konzentration im Blute jederzeit nach Bedarf regeln zu können. Bei der Äther- und Chloroformnarkose genügt es, die Inhalation zu unterbrechen, um die Eintrittspforte für das narkotische Gift sofort in das wirksamste Ausscheidungsorgan umzuwandeln. Die überraschende Schnelligkeit, mit der flüchtige Substanzen von den Lungen aus in das Blut aufgenommen werden und aus dem Blute in die Exspirationsluft austreten, erklärt sich leicht aus den Einrichtungen für die Sauerstoffaufnahme und CO_2-Ausscheidung in den Lungen. Die enorme Oberfläche der Lungencapillaren, von denen die Alveolarluft nur durch eine einschichtige Zellenmembran getrennt ist, erfüllt alle Bedingungen für einen möglichst raschen Austausch von Gasen und Dämpfen. Nicht für alle Gase jedoch ist dieser Weg gangbar. Dämpfe, wie Chlor oder schwefelige Säure, rufen durch ihre Reizwirkung in den zuführenden Luftwegen Stimmritzenkrampf und andere Reflexe hervor, die als Schutzeinrichtungen die Lungen vor dem Eindringen des Gases bewahren. Als Narkotica sind deshalb nur sog. „milde" Gase und Dämpfe anwendbar, die derartige Abwehrreflexe, die allerdings auch bei Äther und Chloroform sehr wohl angedeutet sind, nur in geringem Grade auslösen.

Allgemeine Anästhesie.

Unter den narkotischen Gasen und Dämpfen, welche als atembar den Bedingungen der Aufnahme von den Lungen aus entsprechen, kommen praktisch vor allem Äther und Chloroform und für kleinere Operationen Chloräthyl, Bromäthyl und Stickoxydul in Betracht. Sie alle rufen, in geeigneter Weise angewandt, einen Zustand vollkommener Empfindungslosigkeit und Bewußtlosigkeit hervor: die allgemeine Anästhesie. Wir sprechen von allgemeiner im Gegensatz zu lokaler Anästhesie, welche die Aufhebung der Empfindlichkeit durch Lähmung der sensiblen Nervenendigungen an den zu operierenden Körperteilen erreicht.

Noch ehe es bei der Narkose zu völliger Bewußtlosigkeit kommt, hört die Wahrnehmung äußerer Eindrücke auf; auch solange das Bewußtsein noch erhalten und nur getrübt ist, werden schmerzhafte Eingriffe kaum mehr empfunden, es besteht Analgesie. Bei der Chlor-

äthyl- und der Stickoxydulnarkose bleibt man meistens bei diesem ersten Stadium stehen. Neuerdings wendet man aber auch immer häufiger den sog. „Ätherrausch“ an, der diesem Stadium traumhaften Bewußtseins mit Aufhebung der Schmerzempfindung entspricht. In der tiefen Chloroform- und Äthernarkose erlischt hingegen das Bewußtsein vollständig, und wie im tiefsten Schlafe hören alle willkürlichen Bewegungen auf. Da aber in der Narkose auch die schmerzhaftesten Eingriffe das Bewußtsein nicht mehr zu erwecken vermögen, so muß die Aufhebung der Funktion des Centralorgans noch ungleich weiter gehen als im tiefsten Schlafe. Dabei werden auch die tieferen Gehirnabschnitte (Basalganglien etc.) ausgeschaltet. Später wird auch das Rückenmark ergriffen, der Tonus der willkürlichen Muskeln erlischt, und keinerlei Reflexbewegung stört die Operation. Nur Atmung und Kreislauf, der Gaswechsel in den Lungen und der Stoffwechsel der Gewebe bleiben während der Narkose annähernd normal. Das Übergreifen der Wirkung auf die Centren der Atmung und des Kreislaufs hintanzuhalten, darin besteht die Kunst des Narkotisierens.

Eigenschaften des Äthers.

Der Äther (Diäthyläther), $C_2H_5OC_2H_5$, nach seiner Darstellung durch Erhitzen von Alkohol mit Schwefelsäure auch Schwefeläther genannt, ist eine klare, farblose, eigentümlich riechende und brennend schmeckende Flüssigkeit, die bei 35^0 C siedet. Dieser niedrige Siedepunkt ist für die Anwendung des Äthers von Bedeutung; er ist der Ausdruck seiner großen Flüchtigkeit, die bei der Handhabung der Äthernarkose von Wichtigkeit ist. Der Äther verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur unter starker Wärmeentziehung; dabei bewirkt er eine Abkühlung bis weit unter 0^0.

Mit Ölen und Alkohol ist Äther in jedem Verhältnis mischbar. Aber auch Wasser löst Äther in nicht unbeträchtlicher Menge (1 Teil Äther auf 12 Teile Wasser bei 17^0 C), und Äther nimmt Wasser auf (1 Teil Wasser auf 35 Teile Äther).

Verunreinigungen des Äthers durch Wasser oder Alkohol verändern den Siedepunkt und das specifische Gewicht (0·720, Deutsches Arzneibuch) und können dadurch leicht nachgewiesen werden. Weitere Reinheitsproben schreibt das Arzneibuch vor. Der Narkoseäther ist vor Licht geschützt und in vollständig gefüllten Flaschen aufzubewahren. Bei Luftzutritt bilden sich gewebereizende Oxydationsprodukte. Der Äther ist leicht entzündlich, und ein Gemenge von Äther und Luft ist explosibel. Diese Umstände verbieten es, Operationen mit Äthernarkose bei offenen Flammen auszuführen.

Lokale Reizwirkung.

Die Dämpfe des Äthers haben, entsprechend ihrer großen Flüchtigkeit, auch gelöst in den Gewebsflüssigkeiten, eine hohe Dampfspannung, sie durchdringen die Gewebe ungemein leicht und reizen am Orte der Applikation die empfindlichen Gewebselemente, Nervenfasern und Gefäßwände. Durch den eindringenden Äther werden vor allem die sensiblen Nervenendigungen in eine kurz dauernde intensive Erregung versetzt, der eine Abstumpfung der Empfindlichkeit nachfolgt. Diese Vorgänge an den Nervenendigungen kommen neben der Verdunstungskälte für die Lokalanästhesie der Haut in Betracht. Sie werden dort näher besprochen werden.

Die Reizwirkung an sensiblen Nervenendigungen ist aber auch für die Deutung einiger indirekten Wirkungen auf das Centralnervensystem von Bedeutung, denn ein gewisser Anteil der Anfangswirkung des Äthers auf die Centren der Respiration und Circulation beruht sicherlich auf reflektorischen Einflüssen, welche die sensible Reizung hervorruft.

Wirkungsbild. Die Wirkung des Äthers nach seiner Aufnahme ins Blut ist fast ausschließlich auf das centrale Nervensystem gerichtet. Selbst wenn die Funktionslähmung des Centralorganes schon sehr weit vorgeschritten ist, hat der Kreislauf verhältnismäßig wenig gelitten. Der Äther verhält sich darin wie der Alkohol. Überhaupt kann man die Wirkung des Äthers als eine auf kurzen Zeitraum zusammengedrängte und sehr weitgehende Alkoholwirkung charakterisieren. Nur treten bei der raschen Aufnahme des Äthers, insbesondere von den Lungen aus, die Anfangsstadien der Gehirnwirkung mehr zurück, die wir in der Alkoholvergiftung zu sehen gewohnt sind. Doch finden wir auch beim Äther im ersten Stadium der Wirkung jenes eigentümliche Nebeneinander von Lähmungen in verschiedenen Funktionsgebieten des Großhirns und gleichzeitiger motorischer Erregung. In dem zweiten Stadium der Ätherwirkung erstreckt sich dann die völlig ausgebildete Narkose, wie in den höchsten Graden der Alkoholvergiftung, auf alle Funktionen des Großhirns und auf die reflexvermittelnden Apparate des Rückenmarks, während die Centren der Medulla oblongata erst zuletzt affiziert werden. Der Tod erfolgt endlich durch Atmungsstillstand, während das Herz noch ausreichend arbeitet.

Ausscheidung. Der Äther wird durch die Exspirationsluft vollständig wieder ausgeschieden, u. zw. verläßt der weitaus größte Teil des Narkoticums sehr schnell den Organismus.

Da die Wirkungen des Äthers auf das Nervensystem mit denen des Chloroforms im wesentlichen übereinstimmen, so sollen Äther und Chloroform in folgendem gemeinsam betrachtet werden.

Eigenschaften des Chloroforms. Das Chloroform (Trichlormethan) $CHCl_3$ ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die bei 62° C siedet. Die Dämpfe haben einen süßlichen Geruch und Geschmack. In Wasser ist das Chloroform sehr wenig löslich, aber mit Alkohol, Äther und fetten Ölen in jedem Verhältnis mischbar. Im Gegensatze zum Äther sind die Dämpfe des Chloroforms weder brennbar noch explosibel; dennoch ist das Chloroformieren bei Gaslicht mit großen Nachteilen verbunden, da sich bei der Verbrennung des Chloroformdampfes in der Flamme unter den Verbrennungsprodukten Chlorkohlenoxyd (Phosgengas) und Salzsäure bilden, die durch ihre Dämpfe die Schleimhäute stark reizen[1].

Das Chloroform wurde von *Liebig* durch Einwirkung von Ätzkali auf Chloral dargestellt und gleichzeitig von *Soubeyran* durch Destillation von Alkohol mit Chlorkalk. Die letztere Darstellung ist die gewöhnlich geübte; wird unreiner Alkohol benutzt, so erhält man ein unreines Produkt, das erst wieder gereinigt werden muß. Ein völlig reines Chloroform wird aus Chloral gewonnen (Chloralchloroform); auch durch Destillation von Aceton mit Chlorkalk soll ein reines Präparat entstehen (Acetonchloroform). Diese Produkte sowie das durch Abkühlung auf —70 bis 80° C zur Krystallisation gebrachte und durch Krystallisation gereinigte „Chloroform Pictet“ oder das aus seiner krystallisierenden Verbindung

---

[1] Vgl. *Gerlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47, S. 438.

mit Salicylsäureanhydrid freigemachte Salicylidchloroform haben für die Anwendung keinerlei Vorteile vor dem im Arzneibuche vorgeschriebenen Präparate. Die Proben des Arzneibuches auf die Reinheit des Chloroforms sind zuverlässig und bieten genügende Garantien für die ärztliche Anwendung.

Das Chloroform ist unter der Einwirkung von Licht und Luft leicht zersetzlich und muß in dunklen und vollgefüllten Gefäßen aufbewahrt werden. Durch einen geringen Alkoholzusatz wird das Chloroform haltbarer; das Arzneibuch erlaubt deshalb einen Zusatz bis 1% Alkohol.

Lokale Reizwirkung.

Das Chloroform wirkt weit stärker lokal gewebsreizend als der Äther. In flüssiger Form z. B. auf die äußere Haut gebracht, ruft Chloroform, nach dem Kältegefühl durch Verdunstung, Brennen und Rötung hervor; wird die Verdunstung verhindert, so kann es zur Entzündung und Blasenbildung kommen. Weniger intensiv, aber nachhaltiger wirkt das Chloroform in öliger Lösung als Hautreizmittel. Auf Schleimhäuten ist die lokale Reizwirkung noch stärker ausgeprägt; in Vergiftungsfällen durch Verschlucken von Chloroform entstehen schwere Magenätzungen, blutiges Erbrechen und Durchfälle.

Ausscheidung.

Die Ausscheidung des Chloroforms erfolgt zum größten Teil unverändert durch die Lungenluft, u. zw. wird der größte Teil rasch aus dem Organismus entfernt; ein kleiner Teil aber wird im Organismus zersetzt und vermehrt die Chlorausscheidung im Harn[1].

Äther und Chloroform als allgemeine Zellgifte.

Die narkotische Wirkung des Chloroforms sowie des Äthers ist eine ganz allgemeine; wo sich auch immer in der organischen Welt Empfindungs- und Bewegungsvorgänge finden, überall werden diese Lebenserscheinungen aufgehoben, solange die Anaesthetica in genügender Konzentration einwirken. Am besten lassen sich die Veränderungen der Zelltätigkeit, die sie hervorrufen, dort verfolgen, wo Bewegungserscheinungen als sichtbarer Ausdruck des Zellenlebens auftreten. An Pflanzenzellen wird die Protoplasmabewegung aufgehoben. Bekannt ist der Versuch (*Dutrochet, Leclerc* u. *P. Bert*[2]) an der Mimosa pudica, deren Reizbarkeit unter dem Einflusse der Anaesthetica vorübergehend aufgehoben wird. Die Wirkung auf Bewegungsvorgänge an tierischen Zellen läßt sich am einfachsten an Flimmerzellen demonstrieren; die Wimperbewegungen des Flimmerepithels, z. B. an der hinteren Rachenschleimhaut des Frosches, hören auf, ein leichtes, auf die Schleimhautoberfläche gebrachtes Körnchen fortzubewegen, solange die anästhesierenden Dämpfe einwirken.

Auch die peripheren Nervenelemente werden beim Kontakte mit Narkoticis vergiftet. Durch nicht allzuhohe Konzentrationen derselben werden sie gleichfalls nur während der Dauer der Einwirkung funktionslos, also in prinzipiell gleicher Weise ergriffen wie das Centralnervensystem. Dies gilt ebenso für sensible Nervenendigungen (*O. Gros*[3]) wie für die motorischen Nerven, die, z. B. Äther- oder Chloroformdämpfen ausgesetzt, sowohl abnorme Erregungen als endlich Lähmung erfahren. Doch sind zur Leitungsunterbrechung motorischer Nerven etwa 6mal höhere Konzentrationen erforderlich als zur Narkose des Centralnerven-

[1] *Zeller,* Zeitschr. f. physiol. Chemie 1883, Bd. 8, S. 70.

[2] *Dutrochet, Leclerc* u. *P. Bert,* zitiert nach *Dastre,* Les Anesthésiques, Paris 1890 (weitere Literatur über Pflanzennarkose Sammelreferat *O. Richter,* Med. Klinik 1907, Nr. 10).

[3] *O. Gros,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 380.

systems[1]. Praktisch kommt also eine Giftwirkung auf die Nervenstämme nur in Betracht, wenn z. B. eine subcutane Ätherinjektion zufällig einen Nerven trifft.

Bei weitergehender Giftwirkung erfolgt in allen Geweben der Zelltod. Die roten Blutkörperchen werden durch stärkere Konzentrationen zerstört, die Muskeln werden starr (*Kußmaul*[2]), die peripheren Nerven unerregbar (*I. Bernstein*[3]). Aber alle diese Veränderungen, die Blut, Muskeln und periphere Nerven außerhalb des Körpers durch Anaesthetica erleiden, sind ohne Bedeutung für die Lehre von der Narkose, denn die funktionierenden Apparate im Centralnervensystem und auch das Herz sind so viel empfindlicher als die anderen Organe, daß der Tod durch Atmungs- und Herzlähmung schon lange vor der Vergiftung jener Elemente eintritt. Durch diese weit größere Empfindlichkeit des Nervensystems ist die Möglichkeit gegeben, die Narkotica, welche im Grunde Gifte für alle lebenden Zellen sind, zur isolierten Beeinflussung der Empfindungs- und Bewegungsfunktionen zu verwenden. Zu brauchbaren Anaestheticis werden sie aber erst dadurch, daß sie auch im Nervensystem die einzelnen Funktionsgebiete in verschiedenem Grade ergreifen. Zuerst wird das Großhirn betäubt, dann erst die reflexvermittelnden Centren des Rückenmarks, während das Respirationscentrum unter allen Teilen des Centralnervensystems der lähmenden Wirkung am längsten widersteht.

Bild der Narkose.

Die Erscheinungen der Narkose beginnen mit einem rauschartigen Zustand, in dem das Bewußtsein getrübt und von ungeordneten Vorstellungen erfüllt wird (Ätherrausch, Chloroformrausch, Chloräthylrausch). Auf dieses Anfangsstadium folgt dann meist eine mehr oder minder ausgeprägte motorische Unruhe; man spricht deshalb von einem Excitationsstadium der Narkose. Lautes und sinnloses Reden, Lachen u. s. w. und lebhafte Abwehrbewegungen stellen sich ein; das Gesicht ist lebhaft gerötet, die Pupillen erweitert. Während die Erregungserscheinungen in vielen Fällen, besonders bei Frauen und Kindern, wenig ausgesprochen sind und rasch vorübergehen, kommt es bei Männern, besonders bei Potatoren, oft zu heftigen Delirien und tobsuchtsartigen Anfällen. Je rascher aber der Giftgehalt des Blutes zunimmt, desto schneller gehen Rausch und Erregung in völlige Bewußtlosigkeit über. Die Augäpfel nehmen dabei die sog. Schlafstellung ein, d. h. sie sind wie im normalen Schlafe nach innen und oben gerollt, die Pupillen sind in der Chloroformnarkose, weniger regelmäßig in der Äthernarkose, verengt. Die Sensibilität ist in diesem Stadium völlig aufgehoben, noch ehe die Reflexe erlöschen. Ja, schon im vorhergehenden Rauschzustande, auch solange Berührung noch empfunden wird und der Narkotisierte durch Anruf und Rütteln zu erwecken ist, besteht bereits Analgesie. Diese Periode der Analgesie vor völliger Aufhebung des Bewußtseins ist zur Ausführung kleinerer Operationen sehr geeignet.

---

[1] Vgl. *Joteyko u. Stephanowska*, Travaux de l'Institut Solvay (P. Heger) 1901 Bd. 4 u. *Sowton* u. *Waller*, Journ. of Physiol. 1898, Supl. 23.

[2] *Kußmaul, Virchows* Arch. f. path. Anat. 1858. Bd. 13.

[3] *I. Bernstein, Moleschotts* Unters. Bd. 10, S. 280.

Einige Zeit nach der völligen Aufhebung der Großhirnfunktion ergreift die Lähmung auch die reflexvermittelnden Centren. Zugleich mit den Rückenmarksreflexen erlischt auch der Muskeltonus, der Narkotisierte liegt völlig schlaff, empfindungs- und bewegungslos da, das sog. Toleranzstadium ist erreicht. Unter den Reflexen verschwindet der Lidreflex bei Berührung der Hornhaut zuletzt, bekanntlich das Zeichen für den Chirurgen, daß die weitere Zufuhr des Anaestheticums eingeschränkt werden muß. In der tiefen Chloroformnarkose muß die Pupille verengt bleiben; eine allmähliche Erweiterung weist auf ungenügende Atmung hin, plötzliche Pupillenerweiterung ist das Zeichen einer unmittelbar drohenden Lebensgefahr.

Der Puls ist in einer regulären Chloroformnarkose nur wenig verlangsamt, das Gesicht pflegt nach einiger Zeit zu erblassen; weitgehende Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge und extreme Blässe sind die Zeichen einer gefahrdrohenden Schädigung des Kreislaufs. In der Äthernarkose dagegen pflegt die Röte des Gesichts fortzudauern, und der Puls ist meist beschleunigt. Die Atmung in einer tiefen Äther- oder Chloroformnarkose ist verlangsamt, aber regelmäßig und ausgiebig.

Verhalten der Sensibilität und Motilität.

Schon aus dem Bilde der Narkose ergibt sich, daß die Sensibilität der Großhirnrinde vor ihren motorischen Leistungen erlischt; Schmerz- und Tastempfindung sind schon in einem Stadium aufgehoben, in dem das Bewußtsein noch von traumhaften Vorstellungen erfüllt wird, die lebhafte Bewegungen veranlassen. Experimentell erwiesen ist diese verschiedene Empfindlichkeit der sensiblen und motorischen Rindenfunktionen durch die Beobachtungen von *Hitzig*[1].

Bei Gelegenheit seiner Reizversuche an der Großhirnrinde fand *Hitzig* die Reizbarkeit der motorischen Rindenfelder erst bei ganz tiefer Äthernarkose erloschen. „Selbst wenn jede Spur von Reflexen aufgehört hat, wenn selbst die intensivsten sensiblen Reize, wie Zerren der Dura des Gehirns und starke Induktionsströme an der Nasenschleimhaut durchaus keine Reflexe mehr auslösen, reagieren immer noch einzelne motorische Rindencentren.“ Es ist eine pharmakologisch interessante Tatsache, daß der Äther endlich dennoch im stande ist, die Reizerfolge an der Großhirnrinde aufzuheben, daß es aber *Hitzig* selbst durch sehr große Gaben Morphin niemals gelang, diese Reizerfolge auch nur abzuschwächen, auch nicht bei intravenöser Zufuhr. Dieser Vergleich demonstriert sehr gut den Gegensatz zwischen der Chloroform- und Ätherwirkung und der Morphinwirkung auf die motorische Sphäre.

Was die Versuche *Hitzigs* für die Großhirnrinde erwiesen haben, wurde von *Bernstein*[2] auch für das Rückenmark des Frosches festgestellt. *Bernstein* schützte durch Ausschluß der Circulation den unteren Teil des Rückenmarkes vor der Giftwirkung des im Blute circulierenden Chloroforms. Die motorischen Apparate der oberen vergifteten Rückenmarkshälfte waren dann noch im stande, auf die Reize zu reagieren, die ihr von der unteren unvergifteten Rückenmarkshälfte zuflossen, während die sensiblen Aufnahmeapparate in dem vergifteten Abschnitt selbst schon völlig unerregbar waren.

Es scheint also, daß überall im Centralnervensystem die motorischen Apparate der Narkose länger widerstehen. Sind es doch auch automatische motorische Centren, die die Atembewegungen noch erhalten in einem Stadium der Vergiftung, in dem längst keinerlei Reaktion mehr auf sensible Reize erfolgt!

Viele Tatsachen sprechen weiter dafür, daß die motorischen Centralapparate, ehe sie durch die Anaesthetica gelähmt werden, eine

[1] *Hitzig*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873, S. 402.
[2] *I. Bernstein, Moleschotts* Untersuch. Bd. 10, S. 280.

Steigerung ihrer Erregbarkeit erfahren. *Kräpelin*[1] konnte in der Tat in psychophysischen Versuchen für das erste Stadium der Bewußtseinsveränderung durch Äther und Chloroform eine Erleichterung der Bewegungsauslösung nachweisen. Der Wahrnehmungsakt war hingegen von Anfang an verlangsamt. Die beiden Seiten des Seelenlebens — die Aufnahme äußerer Eindrücke und die motorische Innervation — werden also ganz ähnlich wie in den Anfangsgraden der Alkoholwirkung entgegengesetzt beeinflußt.

Diese Verwandtschaft in den psychischen Wirkungen des Alkohols und kleiner Äthergaben spricht sich auch darin aus, daß dem Äther ausgeprägte euphorische Wirkungen zukommen. Dadurch wird es begreiflich, daß es in einzelnen Fällen[2] zu chronischem Äthermißbrauch gekommen ist. In Irland soll sogar das Äthertrinken ein ziemlich verbreitetes Laster sein.

Am peripheren Nervenstamm wird die Erregbarkeit durch lokale Chloroform- oder Äthernarkose sicherlich zuerst deutlich gesteigert, ehe sie bei weiterer Einwirkung der anästhesierenden Dämpfe herabgesetzt und endlich vernichtet wird. Die Untersuchungen von *Bernstein* und neuerdings von *Waller* und *Bethe*[3] haben dieses Resultat sichergestellt.

Auch an Pflanzenzellen ist die primär erregende Wirkung des Äthers und Chloroforms wie die des Alkohols zu beobachten: Die Atmung der Pflanzen wird gesteigert (*Elfving*[4]), die Kohlensäureassimilation vermehrt (*Kegel*[5]).

Narkosestörungen.

Die Narkose des Centralnervensystems durch Chloroform und Äther verläuft im allgemeinen nach dem gleichen Typus. Dennoch hat eine genauere Analyse (*Storm van Leeuwen*[6]) gezeigt, daß die einzelnen Reflexe durch die beiden Anaesthetica in recht verschiedener Reihenfolge ausgeschaltet werden, daß also die einzelnen Angriffspunkte gegen jedes von ihnen andere Empfindlichkeiten aufweisen. Wenn wir uns jetzt von der Besprechung der Narkose zu der Erörterung der Narkosestörungen wenden, so ergeben sich noch viel wesentlichere Differenzen zwischen den beiden gebräuchlichsten Anaestheticis.

Gewisse Narkosestörungen sind zunächst mechanische Folgen der Muskelerschlaffung, u. zw. des Zurücksinkens der Zunge auf den Kehlkopfeingang, wodurch Atembehinderung und Cyanose entstehen; dahin gehören ferner Störungen des Schluckaktes, die zu Aspirationspneumonie führen können. Eine sehr häufige Störung ist das Erbrechen. Es scheint in den einzelnen Stadien der Narkose verschiedene Ursachen zu haben.

Bei empfindlichen Personen lösen mitunter schon Geruch und Geschmack des Äthers oder Chloroforms im Beginne der Einatmung reflektorisches Erbrechen aus. Vorherige Beruhigung des Kranken mit Hilfe von Schlafmitteln oder von Morphin-Scopolamin lassen dieses initiale Erbrechen vermeiden. Ist die Narkose schon genügend vertieft und die Erregbarkeit des Brechcentrums — die notwendige Vorbedingung des Brechaktes — dadurch herabgesetzt resp. aufgehoben, so kommt es nicht mehr zum Erbrechen, wohl aber wenn die Narkose lange Zeit zu oberflächlich

---

[1] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung psychischer Vorgänge etc. 1892.
[2] Vgl. *Ewald*, Berl. klin. Wochenschr. 1875, Nr. 11.
[3] *Bernstein*, a. a. O.; *Waller*, Brain, 1896; *Bethe*, Allgem. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 389.
[4] *Elfving*, Finsk. Velensk. Socis. Förh. 1886, zit. nach *Richter*, l. c.
[5] *Kegel*, Diss. Göttingen 1905.
[6] *Storm van Leeuwen*, *Pflügers* Arch. 1916, Bd. 165, S. 594.

bleibt, und endlich am häufigsten beim Erwachen aus tiefer Narkose, d. h. beim Wiederkehren der Erregbarkeit des Brechcentrums. Dabei spielt das im Speichel gelöste und verschluckte Anaestheticum als reflektorisch vom Magen aus wirksamer Reiz sicherlich eine Rolle. Je stärker die Speichel- und Schleimsekretion bei der Narkose vermehrt ist, je stärker und je länger also der Reiz auf die Magenschleimhaut einwirkt, desto leichter kommt Erbrechen beim Nachlaß oder Aufhören der Narkose zu stande. Die vorherige Anwendung sekretionsbeschränkender Mittel, wie Atropin oder Scopolamin, und ein sparsamer Verbrauch an Narkoticum schützen deshalb am besten auch vor dieser Narkosestörung. Doch besteht offenbar auch eine Übererregbarkeit des Brechcentrums während des Abklingens der Narkose.

Endlich kommen Brechreiz und Erbrechen auch als langdauernde Nachwirkung namentlich der Chloroformnarkose vor. Dieses Erbrechen nach der Narkose ist wahrscheinlich die Folge einer Schädigung des Muskel- und Nervenapparates des Magens. Stärkere Narkoticakonzentrationen, insbesondere von Chloroform, führen nämlich, wie *Mangold*[1] an Vögeln und *Auer*[2] an Kaninchen gezeigt haben, zu einer Erschlaffung des Magens und zum Sistieren seiner normalen Bewegungen. Diese Nebenwirkung der Narkose ist wahrscheinlich direkt auf die motorischen Apparate des Magens gerichtet, da sie auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung zu stande kommt[3]. Dadurch werden akute Magenschädigung und ihre Folgen nach langdauernden Chloroformnarkosen verständlich[4].

Störende Reflexe.

Wenn Äther- oder Chloroformdämpfe eingeatmet werden, so tritt ferner, wie nach anderen reizenden Gasen, eine Reihe von Reflexen in Aktion, die man als Sperrvorrichtungen bezeichnen könnte, durch die der Organismus die Respirationswege vor dem Eindringen der Dämpfe zu schützen sucht. Besonders im Tierexperimente wird mit völliger Regelmäßigkeit von der Nasenschleimhaut aus ein reflektorischer Atemstillstand in Exspirationsstellung oder es werden Exspirationsstöße und krampfhafter Verschluß der Stimmritze ausgelöst. Den Reflex vermitteln die Endigungen des Trigeminus in der Nase (*Kratschmer*[5]). Je konzentrierter die Dämpfe eingeatmet werden, desto ausgeprägter tritt der Reflex auf. Nach einiger Zeit wird übrigens der reflektorische Atemstillstand überwunden, und die Atmung setzt dann mit langsamen, tiefen Atemzügen ein (Fig. 3). Gleichzeitig mit dem Hemmungsstillstand der Atmung tritt auch eine oft sehr erhebliche reflektorische Pulsverlangsamung auf. Es kann sogar zu vorübergehendem Herzstillstand kommen.

Am Menschen sind diese Reflexe weniger stark ausgebildet als an Kaninchen oder Katzen. Beginnt man daher die Narkose „einschleichend", d. h. mit geringen, noch nicht stark reizenden Konzentrationen, und steigt erst allmählich mit der Stärke der zugeführten Dämpfe an, so sind die reflexvermittelnden Apparate in der Regel schon so weit narkotisiert, daß störende Reflexe gänzlich vermieden werden können.

Störungen von seiten der Atmung.

Die erste resorptive Wirkung der Anaesthetica auf die Respiration beginnt mit einer Beschleunigung und Vertiefung der Atemzüge, die bei vagotomierten Tieren deutlich hervortritt, während bei erhaltenen Vagis reflektorische Wirkungen von den sensiblen Lungen-

---

[1] *Mangold, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 111, S. 163 u. Münchner med. Wochenschr. 1911, S. 1861.

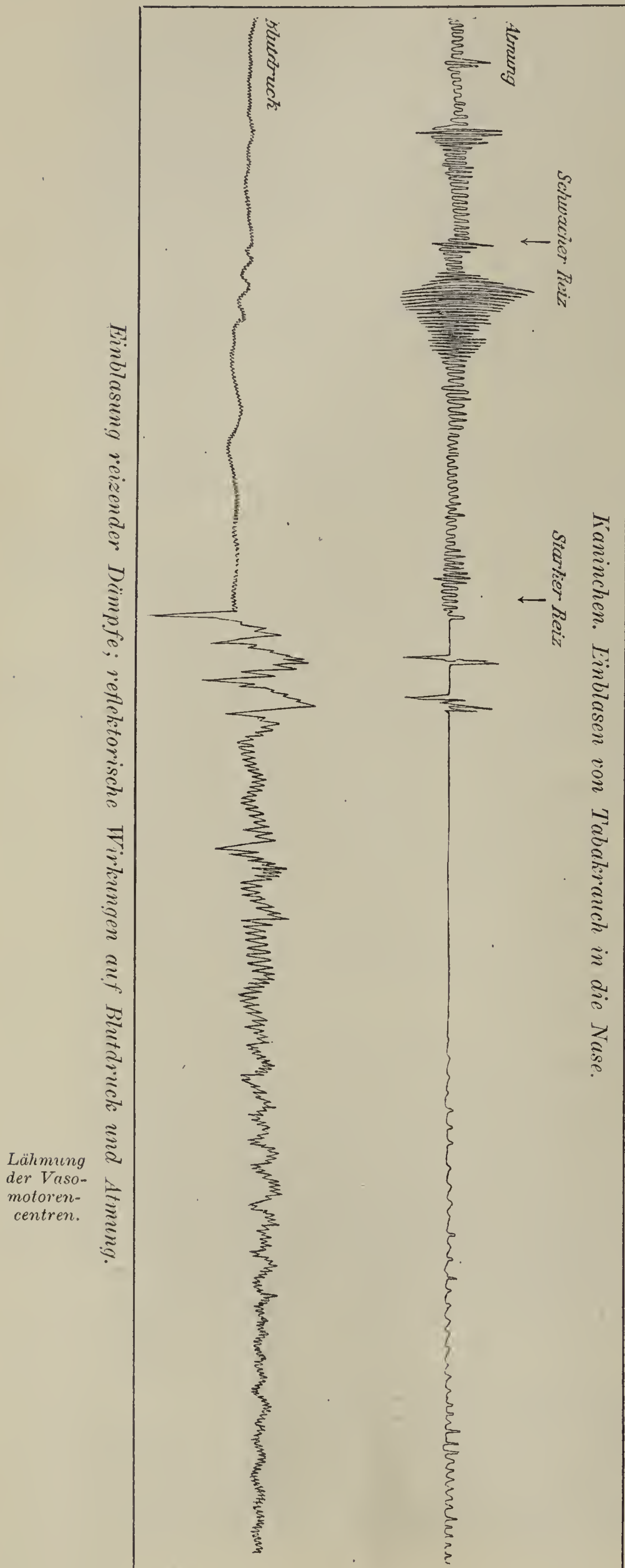
[2] *Auer,* Americ. Journ. of Physiol. 1907, Bd. 18, S. 359.

[3] *Mangold,* a. a. O.; *Auer,* Americ. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 23, S. 17; vgl. auch *Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 21, S. 372.

[4] Vgl. *Neck*, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905, Bd. 8, S. 609 u. *Payer*, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1910, Bd. 22, S. 410.

[5] *Kratschmer,* Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Jahrg. 1870, Bd. 26.

Fig. 3.



Einblasung reizender Dämpfe; reflektorische Wirkungen auf Blutdruck und Atmung.

nerven aus dieses Bild komplizieren. Nach *Knoll* und *Cushny*[1] kann man somit eine anfängliche Erregung des Atemcentrums annehmen. Im Toleranzstadium wird die Atmung, die während der Excitation unregelmäßig war, wieder regelmäßig und nur wenig verlangsamt; mit der Herabsetzung der Sensibilität hören alle Reflexe auf das Atemcentrum zu wirken auf, lange bevor das Atemcentrum selbst leidet (*Cushny*). Geht die Narkose über das therapeutisch brauchbare Maß hinaus, so folgt ein letztes Stadium, in welchem entweder die Respiration allmählich erlischt, immer flacher und flacher und endlich auch seltener wird oder auch mehr oder weniger plötzlich stocken kann. Im allgemeinen fand man im Tierexperimente, daß das Atemcentrum bei voll ausgebildeter Narkose der Wirkung des Äthers länger widersteht als der des Chloroforms. Auch in den chirurgischen Operationssälen erlebt man bei Anwendung der Äthernarkose viel seltener Asphyxieunfälle als bei Chloroformnarkose.

Lähmung der Vasomotorencentren.

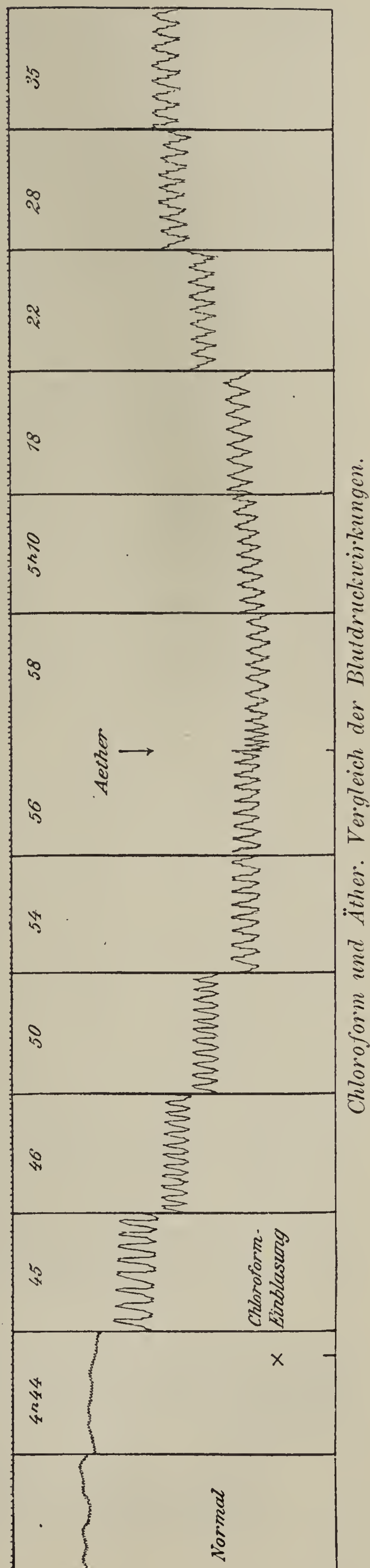
Viel wesentlicher ist der Unterschied der beiden Anaesthetica in dem Grade ihrer Wirkung auf die vasomotorischen Centren und das Herz. Der lähmenden Wirkung des Äthers und Chloroforms sind die Gefäßnervenursprünge

[1] *Knoll,* Sitzungsber. der Wiener Akad. 1876. Bd. 74; *Cushny,* Zeitschr. f. Biol. 1891, N. F., Bd. 28, S. 365.

der Haut und ganz besonders der Gesichtshaut von Anfang an in besonders hohem Grade zugänglich. Im Anfang der Narkose ist deshalb das Gesicht gerötet. Bei der Chloroformeinatmung pflegt aber der Blutreichtum der Haut mit der fortschreitenden Vertiefung der Narkose abzunehmen, weil nun auch andere Gefäßgebiete ihren Tonus verlieren und die Hautgefäße entsprechend weniger Blut erhalten. In der Äthernarkose hingegen bleibt das Gesicht gerötet, da Äther die Erregbarkeit der vasomotorischen Centren anderer Gefäßgebiete weit weniger herabsetzt.

Chloroform veranlaßt eine viel stärkere Lähmung der Vasomotorencentren, so daß der Blutdruck auch bei vorsichtig geleiteter Narkose beträchtlich herabgesetzt wird, während er in der Ätherwirkung lange Zeit normal bleiben kann. Im Tierexperiment tritt dieser Unterschied sehr prägnant hervor, wenn man die Versuchstiere mit den eben zur vollen Narkose hinreichenden Dosen der beiden Anaesthetica narkotisiert. Wenn man den Chloroformgehalt des Blutes ganz allmählich anwachsen läßt, so daß erst nach 30—35 Minuten völlig gleichmäßiger Zuführung des Narkoticums Anästhesie erreicht wird, so tritt allerdings die Reflexlosigkeit bei normalem Blutdruck ein; aber bei der Fortdauer der gleichen Narkose sinkt der Blutdruck langsam und sukzessive immer mehr, so daß er z. B. nach 1stündiger Narkose auf die Hälfte des normalen Wertes, nach $2^1/_2$stündiger Narkose auf $^1/_3$ herabgesetzt ist (*Rosenfeld*[1]), während die Atmung noch völlig regelmäßig vor sich geht. Solche Versuche zeigen, daß der Kreislauf auch durch eine sehr vorsichtige Chloroformnarkose stark leidet und relativ viel stärker geschädigt wird als die Atmung. Dagegen gelingt es bei einer vorsichtigen Zufuhr von Äther, den Eintritt der vollen Narkose bei normalem Blutdruck zu erzielen. Der Carotisdruck sinkt auch bei stundenlanger Narkose nur

Fig. 4.



Chloroform und Äther. Vergleich der Blutdruckwirkungen.

[1] *Rosenfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37.

ungemein wenig ab. Ja, wenn der Blutdruck vorher in der Chloroformnarkose langsam treppenförmig abgesunken war, und wenn man nunmehr die Narkose durch Äther weiter unterhält, so steigt der Blutdruck allmählich wieder an (Fig. 4).

Die Verhältnisse beim Menschen sind die gleichen. *Blauel*[1] fand bei der Messung des Blutdrucks mit dem *Gärtner*schen Tonometer, daß sich die Druckhöhe in 100 Äthernarkosen von mittlerer Dauer durchweg über der Norm bewegte, in 37 Chloroformnarkosen aber stets unter der Norm.

Wir haben die Blutdrucksenkung in der Chloroformnarkose bisher ohne Beweis als die Folge einer Lähmung der Vasomotoren hingestellt. Es ist aber klar, daß auch ein allmähliches Nachlassen der Herzkraft das sukzessive Sinken des Blutdrucks bedingen müßte, und ältere Untersucher haben dasselbe auch ohneweiters auf Abschwächung der Herztätigkeit zurückgeführt. Erst *Scheinesson*[2] hat die Gefäßerweiterung durch Chloroform am Kaninchenohr beobachtet und auf Lähmung der Gefäßnervenursprünge bezogen. Nach Durchschneidung der Gefäßnerven des einen Kaninchenohres erweitern sich bei Chloroforminhalation nur die Gefäße des anderen noch innervierten Ohres (*Knoll*[3]). Die Gefäßerweiterung ist also centralen Ursprungs. Die von *Pick*[4] beobachtete Beschleunigung des Blutstromes aus einer Mesenterialvene zeigt, daß das Blut bei der Erschlaffung der Gefäße in der Chloroformnarkose sich vorwiegend in den Unterleibsgefäßen ansammelt. Der Äther bewirkt in viel geringerem Grade und erst in viel höheren Dosen eine analoge Lähmung der Vasomotorencentren.

Störungen von seiten des Herzens.

Es ist sehr wohl möglich, daß neben der Vasomotorenlähmung schon in der regulären Chloroformnarkose auch eine Abschwächung der Herztätigkeit an dem allmählichen Druckabfall mitschuldig ist. Denn wir werden sogleich näher zu erörtern haben, daß das Chloroform in einer nur wenig höheren als der zur Narkose erforderlichen Konzentration ein schweres Herzgift ist; bei längerer Einwirkung könnten auch geringere Konzentrationen in diesem Sinne wirken. Anfänglich beruht aber die Blutdrucksenkung im wesentlichen auf Vasomotorenlähmung. Man darf dies daraus schließen, daß es bei langsam ansteigender Anreicherung des Blutes mit Chloroform zu einer vollständigen Lähmung der vasomotorischen Centren kommen kann, während das Herz noch relativ gut arbeitet.

Bei allmählicher Überdosierung.

In einem solchen Zustande erweist sich das Gefäßnervencentrum gegen die stärksten Reize (Erstickung oder plötzliche Anämie bei Verschluß sämtlicher Hirnarterien [*Knoll*[3]]) völlig unempfindlich, während der mäßig verlangsamte, aber kräftige Herzschlag den Blutdruck noch auf einer Höhe zu halten vermag, die etwa der völligen Erschlaffung der Gefäße nach Halsmarkdurchschneidung entspricht.

Je mehr Chloroform aber im Blute circuliert, desto mehr tritt auch die Herzwirkung hervor. Es machen sich daher oft schon frühzeitig Irregularitäten des Herzschlages bemerkbar. Schon der für

---

[1] *Blauel*, Verhandl. des Chirurgenkongr. 1901, I, S. 132.
[2] *Scheinesson*, Arch. d. Heilk. 1869, S. 172.
[3] *Knoll*, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Jahrg. 1878, Bd. 78.
[4] *Fr. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399.

eine reguläre Narkose erforderliche Chloroformgehalt im Blute[1] — von durchschnittlich 0·03 % — genügt, um die Herztätigkeit abzuschwächen, wie sich dies aus Versuchen von *Sherrington* und *Sowton*[2] an überlebenden, mit Chloroformblut gespeisten Hundeherzen ergibt.

Auch ohne direkte Mitbeteiligung des Herzens sind die Folgen der allgemeinen Gefäßerschlaffung bedrohlich genug. Da sich das Blut in den Unterleibsgefäßen ansammelt, erhält die Körperoberfläche nur wenig Blut, das Gesicht der Narkotisierten wird blaß, die Haut kalt. Der Puls wird schlecht, der Kranke kollabiert in der Narkose.

Bei unvorsichtiger Zuführung

Praktisch noch wichtiger als diese Blutdrucksenkung bei allmählich zu weitgehender Chloroformierung ist das plötzliche Versagen der Herztätigkeit, wenn zu große Mengen des Giftes auf einmal ins Blut gelangen. Beim Äther ist diese Gefahr in weit geringerem Grade vorhanden. Der Abstand der Giftkonzentration, die zur Narkose ausreicht, und jener, die die Herztätigkeit sistiert, ist für das Chloroform viel kleiner als für Äther. Darin liegt der praktisch entscheidende Unterschied zwischen beiden Anaestheticis.

Chloroform ein „Herzgift“.

Daß das Chloroform die Herztätigkeit herabsetzt, ist schon von älteren Autoren beobachtet worden. Schon 1852 hat *Snow*[3] beobachtet, daß Chloroformdämpfe bei direktem Kontakt den Schlag des bloßgelegten Herzens sistieren. Später hat *Scheinesson*[4] die Abschwächung der Herztätigkeit bei der Zufuhr des Chloroforms durch Inhalation erwiesen, und zahlreiche neuere Versuche haben diesen Nachweis mit verschiedenen Methoden ergänzt[5].

In der vollkommensten Weise gelingt es mit Hilfe neuerer Versuchsmethoden, am isolierten Warmblüterherzen die direkt schädigende Wirkung des Chloroforms zu demonstrieren. Bei Gelegenheit der Kreislaufspharmakologie werden diese Methoden näher zu besprechen sein. Mit einer Versuchsanordnung, bei der der Blutdruck ausschließlich von der Herzarbeit abhängt, hat *Bock*[6] nachgewiesen, daß der Druck nach der Zumischung von Chloroformdämpfen zur Atmungsluft alsbald stark abfällt, und daß die Herztätigkeit unabhängig vom Centralnervensystem verlangsamt wird, während auch starke und andauernde Äthereinwirkung Druck und Pulsfrequenz nur wenig verändert.

Zahlenmäßig läßt sich der große Unterschied in der Herzwirkung der beiden Anaesthetica am künstlich durchbluteten Herzen feststellen. Die Versuche, die *Dieballa*[7] am Froschherzen ausgeführt hat, und zahlreiche neuere Versuche an überlebenden Säugetierherzen[8] haben über-

---

[1] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 246; *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908; *Hölscher*, Inaug.-Diss. Gießen 1906 u. a.

[2] *Sherrington* und *Sowton*, British med. Journ. 1904, Bd. 2, S. 162.

[3] *Snow*, London Journ. of med., 1852.

[4] *Scheinesson*, Diss. Dorpat 1868.

[5] Hieher gehören auch interessante Versuche von *Gaskell* und *Shore* (British med. Journ. 1893), bei denen das chloroformhaltige Blut mit Hilfe einer Kreuzcirculation zwischen zwei Tieren bei dem einen nur auf das centrale Nervensystem einwirkte, bei dem anderen Versuchstier aber nur auf das Herz. Der Blutdruck sank stets, wenn das chloroformhaltige Blut das Herz erreichte.

[6] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.

[7] *Dieballa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 137.

[8] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, daselbst Literatur.

einstimmend gezeigt, daß die tödlichen Molekularkonzentrationen von Chloroform und Äther sich wie 1 zu 30—35 verhalten[1].

Pohl[2] fand im Blute eines Hundes, der bis zum Herzstillstand narkotisiert worden war, 0·058% Chloroform im linken Ventrikel; da nach *Pohl* der Gehalt in tiefer Narkose bei guter Herztätigkeit im Mittel 0·035% beträgt, so zeigt dieses Versuchsbeispiel zur Evidenz, wie gering der Abstand der narkotisierenden von der herzlähmenden Konzentration ist. Daraus erklären sich die Fälle von plötzlichem Herztod in der Chloroformnarkose. In der Äthernarkose kommen solche Fälle nicht vor[3].

Die folgende Tabelle stellt nach *Storm van Leeuwen*[4] die Werte für den Chloroformgehalt des Blutes bei tiefer, reflexloser, aber noch ungefährlicher Narkose, bei Gefahr der Atemlähmung und beim Eintritte derselben zusammen und vergleicht sie mit den Chloroformgehalten unverdünnten Blutes, die bei der Durchleitung isolierter Säugetierherzen zur Schädigung der Herztätigkeit resp. zum Stillstande führen (*Sherrington* u. *Sowton*[5]).

Chloroformgehalt des Blutes	Narkosentiefe	Wirkung auf das Herz
0·02—0·03%	Reflexe verschwunden, gute Narkose	Nicht nachweisbar
ca. 0·03—0·05%	Tiefe Narkose ohne Gefahr der Atmungslähmung	Beginnende Schädigung
0·06%	Gefahr der Atmungslähmung	Herzleistung auf die Hälfte herabgesetzt
0·07%	Sichere Atmungslähmung	Herzleistung um 65% herabgesetzt
0·1%		Herzstillstand

Die geringe Herzgiftigkeit des Äthers zeigt dagegen der Vergleich des bei den verschiedenen Graden der Narkosentiefe von *Storm van Leeuwen*[6] ermittelten Äthergehaltes im Blute mit der diesen Äthergehalten entsprechenden Wirkung auf Herz und Kreislauf. Die zur Erzielung vollständiger Narkose hinreichende Ätherkonzentration des

[1] *Schram, Storm van Leeuwen* u. *v. d. Made* (*Pflügers* Arch. 1916, Bd. 165, S. 123) fanden am Warmblüterherzen das gleiche Verhältnis der toxischen Konzentrationen im Gesamtblut, während sich unter Berücksichtigung der weit beträchtlicheren Aufnahme von Chloroform in die Blutkörperchen seine Giftwirkung im Plasma sogar etwa 50mal höher erweist als die des Äthers.

[2] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 28, S. 246. In einem anderen Falle, in dem *Pohl* einen chloroformgesättigten Luftstrom in die Lungen eingeblasen hatte, und in dem sofortiger Herztod eingetreten war, fanden sich allerdings 0·22% Chloroform im Herzblut; in diesem Falle dürfte aber ein großer Überschuß mit den letzten Atemzügen ins Blut gelangt sein.

[3] Vgl. dazu *Embley*, Biochem. Journ. 1910, V, S. 19.

[4] *Storm van Leeuwen, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 307.

[5] *Sherrington* u. *Sowton*, British med. Journ. 1904, Bd. 2, S. 162.

[6] *Storm van Leeuwen, Pflügers* Arch. 1916, Bd. 165, S. 84; *P. Schram, Storm van Leeuwen* u. *v. d. Made*, ebenda S. 123.

Blutes beeinflußt den Kreislauf wenig und schädigt das Herz gar nicht. Auch die durch Atemstillstand tödliche Konzentration schädigt das Herz noch nicht wesentlich.

Äthergehalt des Blutes	Narkosentiefe	Wirkung auf Herz und Kreislauf
0·1%	Unvollständige Narkose	Ohne Wirkung
0·13—0·14%	Vollständige Narkose	Beginnende Blutdrucksenkung, keine Herzschädigung
0·16—0·17%	Atmungsstillstand	Deutliche Blutdrucksenkung, keine Herzschädigung
0·25—0·3%	Bei künstlicher Atmung	Herzstillstand

Um sich die Gefahr klarzumachen, der das Herz bei einer allzu raschen Aufnahme reichlicher Chloroformdämpfe ausgesetzt ist, muß man sich daran erinnern, daß das Herz bei unvorsichtiger Dosierung das zuerst gefährdete Organ ist. Es handelt sich in gewissem Sinne um eine lokale Wirkung des chloroformbeladenen Lungenblutes. Das giftreichste Blut erhält das linke Herz und soll das Anaestheticum erst in alle Bezirke des Körperkreislaufes verteilen; es kann daher bei einem plötzlichen Andrängen chloroformreichen Lungenblutes schon schwer vergiftet werden, bevor überhaupt eine allgemeine Narkose eingetreten ist. Stellt bei so brüsker Chloroformierung der linke Ventrikel seine Tätigkeit auch nur für kurze Zeit ein, so wird ein „Circulus vitiosus" geschaffen, der die Schädigung des Herzens mit jedem Augenblick steigert: durch seine unvollkommene Entleerung wird das Herz geradezu der dauernden Wirkung seines giftreichen Coronarblutes und seines stagnierenden chloroformüberladenen Inhalts[1] ausgeliefert, und die Fortdauer der Giftwirkung führt zum definitiven Herztod. So erklärt es sich, daß ein durch übergroße Chloroformmengen plötzlich paralysiertes Herz kaum mehr durch Unterbrechung der Giftzufuhr und durch künstliche Respiration allein zu beleben ist. Die Wiederbelebung ist eben nur möglich, wenn man das chloroformüberladene Blut aus dem Herzen herausbringen kann. Dies ist durch Kompression des Thorax zu versuchen und im Notfall durch Einführung von Adrenalin (1 : 100.000) (vgl. Kreislauf).

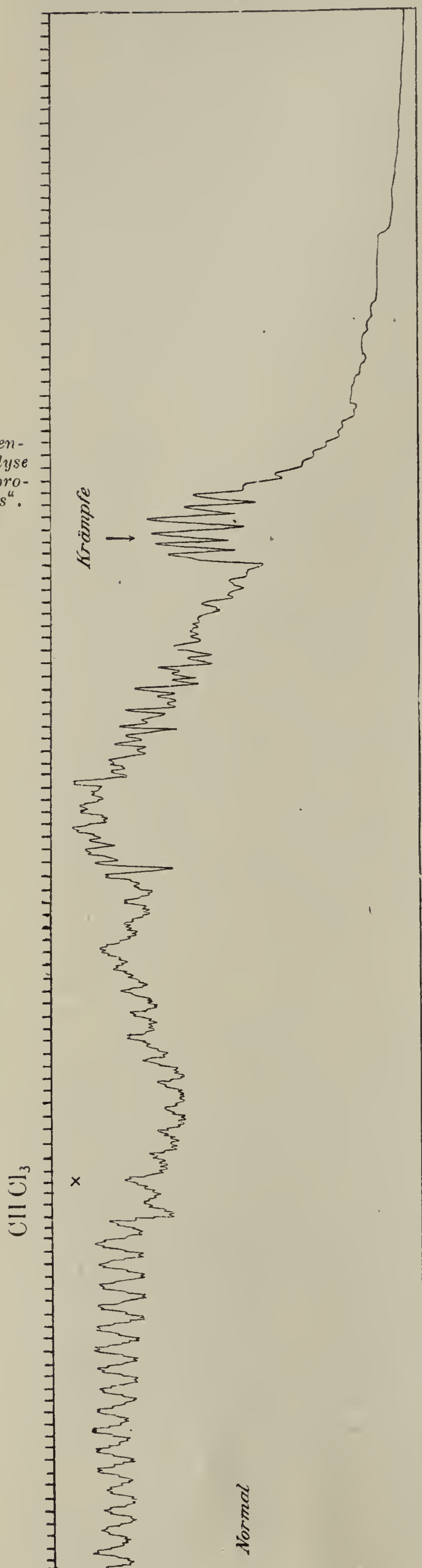
Herztod in der Chloroformnarkose.

Entsprechend diesem Mechanismus seiner Entstehung zeigt der Chloroformtod vom Herzen aus auch ein wesentlich anderes Bild als das Versagen des Kreislaufes durch Vasomotorenlähmung. Im Tierexperiment läßt sich dies demonstrieren: zwingt man ein Tier, auf einmal reichliche Chloroformmengen aufzunehmen, so fällt der Blutdruck mehr oder weniger plötzlich ab und die Herzpulse auf der Kurve verschwinden völlig. Nach dem Versagen des Kreislaufs treten aber noch mehrere Atemzüge auf, ja, es kommt geradezu zu Erstickungskrämpfen, ganz wie bei jeder anderen plötzlichen Unterbrechung des Kreislaufs. Der Herzstillstand macht dem Leben ein Ende, bevor überhaupt tiefe Narkose eingetreten ist (vgl. Fig. 5).

[1] Nach *Mansfeld* (unveröffentl. Unters.) wird das Säugetierherz ebenso wie das Froschherz unmittelbar vom gifthaltigen Ventrikel- und Vorhofsinhalt vergiftet.

Experimentelle Analyse des „Chloroformtodes“.

Fig. 5.



Plötzlicher Herztod bei Zuführung konzentrierter Chloroformdämpfe.

Viele in der Literatur verzeichneten Fälle von Chloroformtod nach wenigen Atemzügen sind sicherlich in gleicher Weise durch Überladung des Herzbluts infolge von unvorsichtigem Aufgießen oder Nachgießen entstanden, und die der Mitteilung solcher Fälle oft hinzugefügte Bemerkung, es könne sich nicht um übermäßige Zufuhr von Chloroform gehandelt haben, weil ja noch gar keine Narkose eingetreten sei, beruht auf völliger Verkennung der eigentlichen Todesursache.

Fassen wir nochmals zusammen, was das Tierexperiment über die Todesursachen bei der Chloroformvergiftung ergibt, so lassen sich zwei Typen auseinanderhalten. Wenn bei allmählicher Aufnahme allzu großer Chloroformmengen alle Organe gleichmäßig der Vergiftung unterliegen, so erfolgt das Erlöschen der Funktionen des Centralnervensystems sukzessive nach der Reihenfolge ihrer Empfindlichkeit. Sehr bald leidet das vasomotorische Centrum, und ein treppenförmiges Absinken des Blutdrucks ist die Folge der allgemeinen Gefäßlähmung; endlich versagt die Respiration, und der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand, während das Herz noch regelmäßig und relativ kräftig schlägt. Das Herz ist also ultimum moriens. Diesem Typus entspricht auch der Tod in der Äthernarkose. Beim plötzlichen Übertritt großer Chloroformmengen ins Blut kommt es hingegen zur Herzlähmung infolge einer Überschwemmung des Herzblutes mit Gift. Kann das chloroformreiche Blut nicht aus dem Herzen herausgeschafft werden, so geht die Herzlähmung alsbald in den Herztod über. Die Atmung überdauert dann den Herzschlag.

Zwischen diesen beiden Typen der Chloroformvergiftung sind nun selbstverständlich Übergänge vorhanden. Der verschiedene Verlauf der tödlichen Chloroformierung, der sich daraus erklärt, hat zu

einer lebhaften Diskussion Anlaß gegeben, ob die Todesfälle in der Chloroformnarkose durch Atmungs- oder durch Herzlähmung bedingt seien. Insbesondere die Pariser Kommission 1855, die englische Kommission 1864 sowie zwei indische Kommissionen 1889 und 1890 haben durch zahlreiche Versuche an den verschiedensten Tierarten festgestellt, daß bei einer regelrecht mit nicht allzu konzentrierten Dämpfen bis zum Tode fortgeführten Chloroformierung stets die Respiration zuerst zum Stillstand kommt, und daß der Herzschlag die Atmung immer um einige (2—12) Minuten überdauert. Dagegen haben andere Autoren immer wieder darauf hingewiesen, daß der Tod auch durch primären Stillstand des Herzens eintreten kann (*Scheinesson, Schmey, Cushny, Ratimoff*[1] etc.). Nach dem Gesagten erklären sich diese Widersprüche in den experimentellen Ergebnissen leicht aus der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen.

Chloroformtod beim Menschen.

Die Erfahrungen über den Chloroformtod am Menschen stimmen mit diesen Ergebnissen der Tierexperimente überein[2]. Nur daß man es überdies beim Menschen häufig mit Herzen zu tun hat, die durch degenerative Veränderungen geschwächt sind. Unter den Sektionsresultaten nach plötzlichem Chloroformtod findet man sehr häufig Herzverfettung angeführt. Danach ist es begreiflich, daß in der Narkose chronisch kranker Menschen der Herztod häufiger vorkommt als im Experiment am gesunden Tier.

Wenn sich allmählich immer mehr Chloroform im Blute anhäuft, und endlich das vasomotorische und das Respirationscentrum funktionsunfähig werden, so kommt zu der extremen Blässe des Gesichtes auch Cyanose hinzu; es tritt Asphyxie ein, während der Pulsschlag fortdauert. Wird nun rechtzeitig künstliche Atmung eingeleitet, so setzt die natürliche Atmung nach der Ausscheidung des Übermaßes an Chloroform meist wieder ein. Doch gibt es Fälle, in denen die Respiration nicht wiederkehrt, obgleich das Herz noch lange Zeit deutlich fortschlägt.

Nothnagel und *Roßbach*[3] erwähnen einen solchen Fall, „wo die künstliche Atmung eine halbe Stunde lang in ausgiebigster Weise unterhalten wurde, solange eben das Herz noch schlug, ohne daß wieder freiwillige Atmung eingetreten wäre". Charakteristisch für solche irreparable Respirationslähmung bei noch gutem Herzschlag ist z. B. die folgende Schilderung eines anderen Falles[4] bei einem 48jährigen Mann, der zur Amputation eines Fingers chloroformiert werden sollte: „Patient war unruhiger als gewöhnlich und war vollständig narkotisiert, nachdem er nicht mehr als zwei Drachmen (ca. 7 *g*) Chloroform verbraucht hatte. Die Operation sollte beginnen, als er 2—3mal aufschnarchte, plötzlich blau im Gesicht wurde, aufhörte zu atmen und der Radialispuls sehr schwach wurde. Noch 20 Minuten lang hörte man Herztöne, während nie mehr eine Respiration sichtbar wurde." Alle Wiederbelebungsversuche blieben erfolglos. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Weit ungünstiger für die Wiederbelebung ist es, wenn das Gesicht des Chloroformierten plötzlich blaß wird, die Pupille weit und starr, wenn dabei der Puls verschwindet und das Herz stillsteht, während die Atmung noch einige Zeit weitergeht. Das ist das Bild des Herztodes durch plötzliche Überladung des Lungenblutes mit Chloroform.

---

[1] *Scheinesson*, a. a. O.; *Schmey*, Über den Chloroformtod. Inaug.-Diss. Berlin 1885; *Cushny*, Zeitschr. f. Biologie 1891, Bd. 28 sowie auch *Ratimoff, Dubois'* Arch. f. Physiol. 1884, S. 576.

[2] Vgl. *Schmey*, a. a. O. und *H. E. Hering*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 14. Näheres über den Herztod in der Chloroformvergiftung vgl. Kreislauf.

[3] *Nothnagel* u. *Roßbach*, Handb. d. Arzneimittellehre, 6. Aufl., S. 412, Berlin 1887.

[4] Fall von Jenop (Laucet 1874), zit. nach *Kappeler*, Die Anästhesie. Deutsche Chir. 1888.

Kompression des Brustkorbs in der Herzgegend ist sofort zu versuchen. Direkte Herzmassage und intravenöse Kochsalzinjektion mit Adrenalinzusatz können das Leben mitunter noch retten. Derartige Unglücksfälle durch Überdosierung kommen meist im Beginn der Narkose vor oder im Anschluß an heftige Excitation: der Narkotiseur sucht im Anfange allzu rasch das Toleranzstadium zu erreichen oder es bei heftiger Excitation durch unvorsichtiges Aufgießen zu erzwingen.

Von typischen Berichten über derartige Fälle sei der folgende angeführt: Behufs Entfernung einer Drüse in der Regio submaxillaris wird die Narkose an einem 45jährigen Mann eingeleitet. „Im Beginn derselben jedoch, nachdem kaum wenige Kubikzentimeter Chloroform auf die Maske gegossen waren, wurde der Patient plötzlich pulslos, während er noch einigemal ruhig und tief respirierte. Es wurde künstliche Respiration eingeleitet und jedesmal, wenn auf den Thorax gedrückt wurde, fühlte man eine deutliche Pulswelle in der Arteria radialis. Hörte man dann mit der künstlichen Respiration auf, so kam für eine kurze Zeit die natürliche Respiration in Gang, ohne daß sich jedoch ein spontaner Puls an der Radialis bemerkbar machte. Es wurde dann von neuem künstliche Respiration eingeleitet mit demselben Effekt und so wiederholte sich das Spiel weit über eine Stunde.“ Die Sektion ergab ein starkes Fettherz[1].

Todesfälle durch „Chok“.

Vielfach hat man Todesfälle im Beginn der Narkose auch auf sog. Chokwirkung bezogen, und durch einzelne, sicher beglaubigte Fälle[2] ist es in der Tat erwiesen, daß unter analogen Verhältnissen hochgradiger Erregung bei überaus schwächlichen Personen auch durch beliebige sensible Reize der Herztod ausgelöst werden kann, ohne daß überhaupt ein Anaestheticum gereicht worden wäre. Es ist nicht undenkbar, daß auch die ersten Atemzüge der reizenden Chloroform- oder Ätherdämpfe in diesem Sinne durch ihre reflektorischen Wirkungen auf Atmung und Herz den Tod herbeiführen können, ohne daß es sich dabei um Überdosierung handelt. Doch sind diese schon früher erwähnten Reflexwirkungen — exspiratorischer Atemstillstand und Hemmungsstillstand des Herzens — beim Menschen wenig ausgeprägt und gehen rasch vorüber. Daß sie bei Narkoseunglücksfällen eine wesentliche Rolle spielen, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil diese Reflexwirkungen bei der Ätherinhalation keineswegs geringer sind als beim Chloroform und doch nur bei letzterem derartige Unglücksfälle öfter verzeichnet werden. Überdies kann man die reflektorische Herzhemmung durch eine vorherige Atropingabe ($^1/_2$ *mg*), die heftigen Reflexe auf die Atmung durch vorhergehende Morphininjektion (0·01—0·02) mit Sicherheit vermeiden, zumal wenn die Narkose „einschleichend“ geleitet wird.

Vermeidbarkeit der Narkosegefahren.

Die Erörterung der Narkosegefahren für Respiration und Circulation zeigt, daß die Schwelle zwischen Schlaf und Tod in der tiefen Narkose schmal genug ist. Gleichzeitig geht aber gerade aus der Erkenntnis der Ursachen dieser Gefahren hervor, daß es sich in der größten Mehrzahl sicherlich um vermeidbare Fehler handelt. Sie sind die Folgen einer mangelhaften Handhabung und unvorsichtigen Dosierung der Narkose.

In bezug auf eine genaue und zuverlässige Abstufung der Wirkungsstärke sind die Narkotisierungsmethoden sehr wohl noch einer Verbesserung zugänglich. Indessen gelingt es auch mit den derzeit üblichen Methoden Gefahren zu vermeiden, wenn der Narkotiseur nur das richtige

[1] *F. Schmey*, Inaug.-Diss. Berlin 1885, S. 11.
[2] Vgl. *Nußbaum*, Über Chloroformwirkung. Vortrag. Breslau 1884.

Verständnis für die Aufnahme- und Ausscheidungsbedingungen des Anaestheticums besitzt und danach die Ursachen möglicher Gefahr richtig zu beurteilen vermag.

Gesetze der Aufnahme und Verteilung.

Die Aufnahme von Chloroform- oder Ätherdämpfen in die Blutflüssigkeit hängt von dem Absorptionskoeffizienten des Plasmas für diese Gase, von der Temperatur und von dem Partialdruck des Anaestheticums in der Alveolenluft ab. Da der Absorptionskoeffizient bei Körpertemperatur als konstant zu betrachten ist, so ist die Aufnahme von Chloroform oder Äther in jedem Momente direkt proportional dem Partialdruck des Anaestheticums in dem geatmeten Luftgemenge, d. h. proportional dem Volumprozentgehalt der Atmungsluft.

Selbstverständlich wirkt das Anaestheticum desto stärker auf das Nervensystem, je mehr davon in die funktionierenden Nervenelemente eingedrungen ist. Die Verteilung des Chloroforms im Organismus — und das gleiche gilt auch für den Äther — folgt nun ganz bestimmten Gesetzen. Die Zellen aller Gewebe und insbesondere die des Nervensystems entnehmen sich mehr Chloroform aus der Blutflüssigkeit, als diese selbst enthält. Auch die roten Blutkörperchen sind chloroformreicher als das Plasma. Die Ursache dieser ungleichmäßigen Verteilung zwischen der Ernährungsflüssigkeit und den zelligen Elementen ist, wie wir später näher auseinandersetzen werden, in einer höheren Lösungsaffinität für Chloroform zu suchen, welche die fettartigen Substanzen in den Zellen — Cholesterin, Lecithin etc. — dem Zellinhalt im Vergleich zu dem Blutplasma verleihen. Je nach dem Reichtum der einzelnen Zellterritorien an solchen „Lipoiden" nehmen dieselben mehr oder weniger Chloroform auf. Infolge ihrer größeren Lösungsaffinität entziehen die Gewebe dem Blute also das Anaestheticum gleichsam nach einem höheren Absorptionskoeffizienten. Deshalb kehrt das Blut im Anfang einer jeden Narkose chloroformärmer aus dem Körperkreislauf in das rechte Herz zurück, als es den Geweben durch das linke Herz (Lungenblut) zugeführt wurde. Nach den Analysen von *Nicloux*[1] enthält das Venenblut von Hunden selbst nach längerer Dauer guter Narkose durchschnittlich 0·05 %, das Arterienblut aber 0·06—0·07 %. Im Beginn der Chloroformierung ist die Differenz natürlich noch viel größer, und bei unvorsichtigem Aufgießen wird das linke Herz deshalb weit mehr gefährdet als das rechte. Bei akutem Herztode durch brüskes Einblasen eines gesättigten Chloroformluftstroms fand z. B. *Pohl*[2] im linken Herzen 0·22 % Chloroform, im rechten aber nur 0·02 %. Das sind jene Fälle, in welchen eine Überladung des Lungenbluts an Chloroform das linke Herz vergiften kann, ehe es zu einer genügenden Verteilung und Aufnahme des Chloroforms durch die anderen Gewebe und ehe es überhaupt zur Narkose kommt. Auf der Höhe einer vorsichtig geleiteten Narkose enthält das centrale Nervensystem hingegen mehr Chloroform als das Blut.

Entstehung eines Gleichgewichtszustandes.

Niemals werden die Gewebe aber dem Blute das ganze Chloroform entziehen können. Es muß sich vielmehr bei fortdauernder Einatmung allmählich ein Gleichgewichtszustand zwischen Blut und Gewebszellen herstellen, der dem Teilungskoeffizienten der Chloroformlöslich-

[1] *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908, S. 34.
[2] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891. Bd. 28.

keit in Blutflüssigkeit und Körpergeweben entspricht. Wenn dagegen die weitere Zuführung aufhört und die Lungenausscheidung einsetzt, so daß die Giftkonzentration im Blute zurückgeht, so wird das Chloroform sich wieder von den Geweben zurück ins Blut bewegen, bis mit der fortdauernden Ausscheidung die normale Funktion wieder zurückkehrt.

Ist maßgebend für die Narkosentiefe.

Diese Vorgänge lassen sich mit der „Ausschüttlung“ vergleichen, bei der eine in Wasser schlechter als in der Ausschüttlungsflüssigkeit lösliche Substanz sich entsprechend ihrer höheren Lösungsaffinität in der Ausschüttlungsflüssigkeit anreichert, dieser aber durch Schütteln mit reinem Wasser wieder entzogen werden kann. Wie bei der Ausschüttlung verteilt sich das Chloroform in jedem Momente entsprechend seiner Lösungsaffinität zwischen Blut und Körpergewebe.

Der Chloroformgehalt des Centralnervensystems ist demnach immer proportional dem des versorgenden Blutes. Er folgt schrittweise dem Steigen oder Sinken der Chloroformspannung im Blute. Der Chloroformgehalt der Blutflüssigkeit ist aber seinerseits wieder in ganz ähnlicher Weise von der Chloroformspannung in der Atemluft abhängig, d. h. von dem Volumprozentgehalt der Dämpfe (ihrem Partialdruck) in der Alveolarluft. Die Narkosentiefe steigt oder fällt also proportional mit der Konzentration des Anaestheticums in dem geatmeten Luftgemenge.

„Gefälle“ zu den Geweben bei zunehmender Narkosentiefe.

Die Vorgänge bei der Narkose stellen sich somit in folgender Weise dar. Das Blut tritt in den Lungen in Austausch mit der Atmungsluft und nimmt bei einer gegebenen Chloroformkonzentration einen bestimmten Teil des Anaestheticums aus der eingeatmeten Luft auf. Zunächst wird der Gehalt der Exspirationsluft geringer gefunden als der des zugeführten Gemenges. *Harcourt*[1] fand z. B. in der Einatmungsluft 0·55% $CHCl_3$, in der gleichzeitig ausgeatmeten Luft aber nur 0·34%. Das Blut hat also einen beträchtlichen Teil des aufgenommenen Chloroforms an die Gewebe abgegeben. Dies dauert so lange, bis sich ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Chloroformgehalt des Blutes und dem der Gewebe hergestellt hat. Das Blut selbst findet indessen, solange es noch chloroformärmer aus den Geweben in die Lungen zurückkehrt, daselbst wieder den Ausgleich seiner Chloroformspannung mit der des geatmeten Gasgemenges. So entsteht bei der Atmung eines Gemisches von gleichbleibendem Chloroformgehalte ein Gefälle von der Atmungsluft zum Blute und von diesem zu den Gewebszellen, bis sich die Chloroformspannung der Gewebe durch das Blut hindurch mit der der Atmungsluft ins Gleichgewicht gesetzt hat. Ist dies erreicht, so ändert sich der Prozentgehalt in Blut und Geweben nicht mehr, solange der Gehalt der Atmungsluft an Chloroform der gleiche bleibt. Steigert man jedoch den Chloroformgehalt der Atmungsluft, so wiederholt sich dasselbe Spiel wie früher, es wird zunächst mehr Chloroform ins Blut aufgenommen, dementsprechend von den Geweben dem Blute mehr entzogen, und das Blut gleicht seine Chloroformspannung in den Lungen wieder so lange aus, bis sich ein neuer Gleichgewichtszustand eingestellt hat.

Prozentgehalt des Blutes.

Neuere Analysen ergeben für tiefe Chloroformnarkosen von Hunden einen durchschnittlichen Prozentgehalt von 0·03—0·05%

[1] *Harcourt,* British med. Journ. 1905.

Chloroform, für den Äther die Narkosenschwelle von 0·1 % und in voller Narkose einen Gehalt von 0·13—0·14 % im Blute[1].

Umgekehrtes „Gefälle" beim Abklingen der Narkose.

Sistiert die Chloroformzufuhr vollständig, so entledigt sich das Blut anfangs sehr rasch des Chloroforms. Entsprechend der verminderten Spannung im Blute strömt dann Chloroform aus den Geweben nach, es entsteht somit ein Gefälle in der entgegengesetzten Richtung, d. h. von den Geweben durch das Blut zur Ausatmungsluft. Schon bei einer Verminderung des Partialdrucks enthält die Exspirationsluft deutlich mehr Chloroform als die gleichzeitig zugeführte, z. B. in den Versuchen *Harcourts* 0·85 % bei einer Zuführung von 0·66 % Chloroform.

Ausscheidung von Chloroform.

Ist die eingeatmete Luft frei von Chloroform, so reicht der Chloroformgehalt des Nervensystems nach kurzer Zeit zur Narkose nicht mehr aus, der Narkotisierte erwacht. Die letzten Reste des Chloroforms werden aber relativ langsam abgegeben, da die Affinität der Körpergewebe das Gift weit stärker festhält, als z. B. Wasser Chloroform festzuhalten vermag. Die allmähliche Abnahme des Chloroforms im Blute narkotisierter Hunde wird durch die folgende Tabelle von *Nicloux* illustriert. Man sieht, daß noch 7 Stunden lang nach dem Aufhören der Einatmung Chloroform im Blute nachweisbar bleibt.

Ausscheidung von Chloroform nach Beendigung der Narkose.

Zeit nach Schluß der Narkose	Chloroformgehalt d. Blutes in Proz.	
	Versuch I	Versuch II
0 Minuten	0·054	0·0595
5 „	0·0255	—
15 „	0·0205	—
30 „	0·018	0·023
1 Stunde	0·0135	0·018
3 Stunden	—	0·0075
7 „	—	0·0015

Ausscheidung von Äther.

Die Ausscheidung von Äther aus dem Blute geht etwas rascher vor sich. Dadurch erklärt sich die raschere Erholung aus der Äthernarkose.

Ausscheidung von Äther nach Beendigung der Narkose.

Zeit nach Schluß der Narkose	Äthergehalt des Blutes in Prozenten	
	Versuch I	Versuch II
0 Minuten	0·115	0·159
3 „	0·071	0·108
5 „	0·063	0·080
15 „	0·052	0·058
1 Stunde	0·025	0·021
2 Stunden	—	0·004

„Dosierungsgesetz".

Die Vorgänge bei der Narkose zeigen, daß jedem Partialdruck in der Lungenluft ein bestimmter Sättigungsgrad der Gewebe entspricht. Die Wirkungstiefe der Inhalationsanaesthetica ist des-

[1] *M. Nicloux,* Les Anesthésiques généraux. Paris 1908. Ungefähr die gleichen Werte fand *Storm van Leeuwen* an Katzen (*Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 307 u. 1906, Bd. 165, S. 84). Für Chloroform vgl. auch *Buckmaster* u. *Gardner*, Proc. Roy. Soc. 1907, Bd. 79, S. 558. Eine vollständige Übersicht der von den verschiedenen Autoren bei der Analyse des Blutes in der Chloroform- und Äthernarkose gefundenen Werte findet sich bei *Ritschel* u. *Stange*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1913, Bd. 23, S. 291.

halb in jedem Momente der Narkose abhängig von dem Partialdruck des Anaestheticums in dem geatmeten Gasgemenge.

Aus diesem zuerst von dem französischen Physiologen *P. Bert* begründeten Satze folgt die für die Handhabung der Narkose wichtigste Konsequenz, daß die Narkosentiefe und die Gefahr bei der Narkose keineswegs unmittelbar von der absoluten verbrauchten Menge des Anaestheticums abhängt, sondern von dem jeweiligen Konzentrationsgrad in der Atemluft. Die Abstufung der Wirkungstiefe, die wir bei nichtflüchtigen Arzneisubstanzen durch die Abstufung der absoluten Gabengrößen erreichen, wird bei der Aufnahme gasförmiger Substanzen durch die Abstufung der Konzentration erreicht. Es kommt deshalb in jedem Momente der Narkose auf eine genügende Verdünnung mit Luft an.

Wie wir bei nicht flüchtigen Arzneimitteln die therapeutische und anderseits die toxische Dosis feststellen, so haben wir bei den flüchtigen zu ermitteln, bei welcher Konzentration eine ungefährliche Narkose von genügender Wirkungsstärke eintritt und ohne Schaden länger unterhalten werden kann, und bei welcher Konzentration die Narkosegefahren beginnen. Die therapeutisch wirksame und die toxische Konzentration ergeben die Grenzwerte für eine gefahrlose Narkosentiefe. *Paul Bert* nannte diesen Abstand die „Zone maniable".

Narkotisierungszone für Chloroform.

Diese Feststellungen durch Versuche mit dosierten Gemischen sind seit *P. Bert* mehrfach, in letzter Zeit mit einwandfreien Methoden, vorgenommen worden, und die von verschiedenen Autoren gewonnenen Zahlen für die wirksamen und toxischen Konzentrationen von Chloroform und Äther zeigen genügende Übereinstimmung. *Bert*[1] fand etwa 1·5 Volumprozent Chloroformdampf zur Narkose ausreichend, *Cushny*[2] in genaueren Versuchen ca. 1 %; *Kionka*[3] bestimmte die Narkotisierungszone zwischen 0·6 und 1·2 Volumprozent.

Die Befunde von *Rosenfeld*[4], der die Wirkungsstärke verschiedener Chloroformluftgemenge an Kaninchen untersuchte, seien in folgender Tabelle wiedergegeben.

Chloroformgehalt der Einatmungsluft und Narkosentiefe.
(*Nach Rosenfeld.*)

Gehalt in Volumprozenten	Dauer bis zum Eintritt d. Narkose	Tiefe der Narkose	Bemerkungen
0·54—0·69	nach 2 Stunden	noch keine Narkose	nur Hypnose
0·96—1·01	nach 30—40 Min.	volle Narkose	anfangs normaler, dann während 4 Stunden ganz langsam fallender Blutdruck. Normale Respiration.
1·16—1·22	nach 30 Minuten	volle Narkose	Respirationsstillstand nach zweistündiger Einatmung.
1·41—1·47	nach 37 Minuten	tiefe Narkose	Respirationsstillstand nach einstündiger Einatmung.
1·63—1·65	nach 12 Minuten	Respirationsstillstand	schon nach halbstündiger Einatmung.

[1] *Bert*, Compt. rend. Acad. Sc. 1885, S. 1528 u. Über Narkosen am Menschen, Compt. rend. de la soc. de biol. 1884, 5. Jan. u. *M. Aubeau*, ebenda 1884, 20. Juni.
[2] *Cushny*, Zeitschr. f. Biologie 1891, Bd. 28, S. 374.
[3] *Kionka*, Arch. f. klin. Chir. 1899, Bd. 58; *Günter*, Inaug.-Diss. Gießen 1906, fand die Narkosenschwelle bei 0·8—0·85 % Chloroform in der Atmungsluft.
[4] *Rosenfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37.

Weiter bringen wir die Ergebnisse der Versuche von *I. G. Spenzer*[1] über die Äthernarkose an Katzen und Kaninchen.

Narkotisierungszone für Äther.

Äthergehalt der Einatmungsluft und Narkosentiefe.

(*Nach Spenzer.*)

Gehalt in Volumprozenten	Dauer bis zum Eintritt d. Narkose	Tiefe der Narkose	Bemerkungen
1·5	nach 2 Stunden	kaum	nur ganz schwache Hypnose
2·5		noch ganz unvollständige Narkose	Reflexe erhalten
3·2—3·6	nach 25 Minuten	volle Narkose	Respiration und Herztätigkeit stundenlang gut
4·45	nach 15 Minuten	volle Narkose	Atmung verlangsamt, regelmäßig, Puls beschleunigt
6·0			Respirationsstillstand nach 8—10 Minuten der Einatmung

Die Tabelle zeigt, daß die Narkotisierungszone für Kaninchen von 3·5 bis 6·0 Volumprozent Äther reicht[2]. Daß am Menschen die gleiche Konzentration zur Narkose genügt, geht aus Versuchen von *Dreser*[3] hervor, der auf der Höhe tiefer Äthernarkosen Luftproben aus der Binnenluft unter der Maske entnahm und darin im Durchschnitt 3·7 Volumprozent Ätherdampf fand.

Vergleich mit Chloroform.

Die Konzentration von etwa 1 Volumprozent Chloroformdampf reicht demnach aus, um Kaninchen selbst 4 Stunden lang bei normaler Atmung und bei nur ganz langsam absinkendem Blutdruck in voller Narkose zu halten. Aber bei dieser noch ungefährlichen Konzentration tritt die Narkose nur langsam ein. Bei einem um wenige Zehntelprozente höheren Gehalt, z. B. von 1·6 Volumprozent, vertieft sich die Narkose viel rascher, es droht aber auch schon der Respirationsstillstand nach halbstündiger Fortsetzung der Einatmung. Für das Chloroform ist die Narkotisierungszone demnach viel schmäler als für den Äther. Dieser Unterschied in der Größe des Abstandes der Concentratio therapeutica von der Concentratio toxica bei den beiden Anaestheticis ist der exakte Ausdruck für die jetzt allgemein anerkannte Erfahrung, daß die Chloroformnarkose eine weit größere unmittelbare Lebensgefahr bedingt als die Äthernarkose.

Ein Vergleich der beiden Konzentrationsbestimmungen ergibt weiter, daß von Äther ein mindestens dreimal höherer Volumprozentgehalt in der Atmungsluft notwendig ist als von Chloroform.

---

[1] *I. G. Spenzer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33.

[2] *Madelung* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409) fand bei 4·5—5·0% volle Narkose; *Kochmann, Ritschel* u. *Stange* (Arch. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1913, Bd. 22, S. 23) ermittelten dagegen eine Narkotisierungszone von 6—10% Äther in der Atmungsluft.

[3] *Dreser*, Beiträge z. klin. Chir. 1893, Bd. 10.

„Spätfolgen“ der Äthernarkose.

Eine kurzdauernde Überdosierung in der Äthernarkose ruft keineswegs so leicht unmittelbare Narkosestörungen von Seite des Kreislaufs und der Atmung hervor wie bei Chloroform. Dagegen macht sich eine Überschreitung der erlaubten Konzentration durch Spätfolgen der lokalen Reizwirkung geltend, welche allzu konzentrierte Ätherdämpfe an den betroffenen Schleimhäuten hervorrufen. Schon ein Luftgemenge mit 7 Volumprozent Ätherdampf reizt bei der Einatmung und erzeugt von der Kehlkopfschleimhaut aus reflektorisch Husten (*Dreser*[1]); durch vorübergehenden Glottisverschluß entsteht Erstickungsgefühl. Diese Reflexe, die gleichsam als Wächter gegen das Eindringen irrespirabler Dämpfe in die feineren Luftwege fungieren, werden aber bald überwunden, wenn der Äther bei fortgesetzter Einatmung die Sensibilität herabsetzt. Die Reizwirkungen treffen dann die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle und die der ersten Respirationswege. Vor allem werden die Speicheldrüsen zu starker Salivation angeregt, und da der Tiefnarkotisierte nicht expektorieren und nicht schlucken kann, so entsteht eine reichliche Ansammlung von Schleim und Speichel in der Mund- und Rachenhöhle. Die rasselnde Atmung ist die Folge und späterhin Bronchitiden und Pneumonien. Es ist unwahrscheinlich, daß sie auf direkter Reizwirkung der Ätherdämpfe an der Tracheal- und Bronchialschleimhaut beruhen; vielmehr entstehen die Lungenstörungen indirekt durch Infektion der Luftwege durch den aspirierten, überreichlich secernierten Speichel und Schleim[2]. Soweit die postoperativen Pneumonien nicht auf anderweitigen Ursachen beruhen (seichte Atmung nach Laparotomien!) sind sie also vermeidbar, da durch vorhergehende Injektion von Atropin oder Scopolamin und durch sparsamen Ätherverbrauch die Supersekretion vermieden werden, der Aspiration von trotzdem angesammeltem Speichel durch Tieflagerung des Kopfes vorgebeugt werden kann. Gegen eine vorsichtige Äthernarkose gibt es also eigentlich keine Kontraindikation, falls überhaupt allgemeine Narkose angewandt werden darf.

Spätfolgen der Chloroformnarkose.

Die Chloroformnarkose führt zu weit schwerer vermeidbaren Nachwirkungen, auch wenn zulässige Konzentrationen allzu lange Zeit einwirken. Es entsteht dann „fettige“ Degeneration der Leber, des Herzens und der Nieren. Dieselbe läßt sich selbst nur nach einmaliger langdauernder Chloroformierung im Tierexperimente mit Regelmäßigkeit nachweisen (*Ungar*[3]). Es handelt sich dabei um eine Gewebsvergiftung der inneren Organe, die parallel mit der Narkose des Gehirns eintritt, aber nicht von ihr abhängt, wie sich aus dem gleichen Befunde der Verfettung bei wiederholter subcutaner Injektion nichtnarkotisierender Chloroformgaben ergibt (*Nothnagel*[4]). Die sehr intensive Fettinfiltration der Leber und des Herzens (*Rosenfeld*[5]) ist der

[1] *Dreser*, Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. für Heilk. in Bonn 1894.

[2] Vgl. *Großmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1895; *Nauwerck*, Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 8; *Hölscher, Langenbecks* Arch. 1898, Bd. 57, sowie *Klipstein*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 34.

[3] *Ungar*, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., Bd. 47; *Straßmann*, *Virchows* Arch. Bd. 115; vgl. auch *Ostertag*, ebenda, Bd. 118.

[4] *Nothnagel*, Berl. klin. Wochenschr. 1866.

[5] *Rosenfeld*, Studien über Organverfettungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, und *Rubow*, ebenda 1904, Bd. 52.

Ausdruck einer schweren Zellschädigung[1]. Hiedurch werden Spättodesfälle verständlich, in denen der Tod im Anschluß an Chloroformnarkosen entweder unter den Symptomen einer schweren Lebererkrankung oder unter Erscheinungen zunehmender Herzschwäche im Koma erfolgte[2]. Die schädliche Nachwirkung äußert sich an der Niere durch das häufige Auftreten von Eiweiß und Cylindern im Harn[3]; durch *Kast* u. *Mester*[4] ist überdies gesteigerter Eiweißzerfall und das Auftreten von pathologischen Zerfallsprodukten des Eiweißes im Harn nachgewiesen.

Experimentell läßt sich zeigen, daß die Herzen von ausgewachsenen Kaninchen, die man innerhalb der voraufgehenden 24—48 Stunden 1—2mal etwa 1 Stunde lang in regulärer Chloroformnarkose gehalten hat, in ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber höheren Widerständen deutlich leichter versagen als normale[5].

Nach Äther sind alle diese Stoffwechselstörungen lange nicht in dem Grade nachweisbar wie nach der Chloroformnarkose. Insbesondere haben Versuche von *Selbach*[6] gezeigt, daß selbst langdauernde und häufig wiederholte Äthernarkosen im Tierexperimente den Tod nicht so leicht bedingen, wie wiederholte Chloroformnarkosen.

Die Zellschädigung durch Chloroform erklärt sich aus dem Halogengehalt. In dem leicht lipoidlöslichen und relativ indifferenten Chloroformmolekül schleicht sich das Halogen gleichsam maskiert in die Zelle ein. Würde das gesamte in den Zellinhalt aufgenommene Chloroform die Zelle wieder verlassen, so bliebe diese wohl ungeschädigt wie nach Stickoxydul. Das Chloroform unterliegt aber zum Teil einer Zersetzung, wie es auch schon durch Licht und Wärme unter Salzsäure- und Phosgenbildung zerlegt wird. Es explodiert also gleichsam in der Zelle, und es entstehen dabei zelltötende Stoffe. Das gleiche gilt von allen leicht zersetzlichen Halogenverbindungen, nicht aber vom Äther, der, soweit er überhaupt von der Zelle zerlegt wird, zu Kohlensäure und Wasser zerfällt.

„Überdosierung" die Ursache der Narkosegefahren.

Fast alle Narkosegefahren entstehen nach dem Gesagten durch die Anwendung zu hoher Konzentrationen der Anaesthetica. Beim Chloroform führt schon eine geringe „Überdosierung" zu unmittelbarer Lebensgefahr; auch die Nachwirkungen des Äthers beruhen auf der längeren Einwirkung nur ungenügend mit Luft verdünnter Ätherdämpfe. Deshalb gilt für das gefährlichere Chloroform mit Recht nur noch die Tropfmethode für erlaubt, aber auch für die Äthernarkose als die beste Methode der Zuführung. Es wird dabei ausschließlich „physiologisch" dosiert, d. h. bei bald rascherer, bald wieder langsamerer Tropfenfolge nach der Beobachtung aller Narkosensymptome beurteilt, wann die genügende Konzentration erreicht ist.

Tropfmethode.

---

[1] *Whipple* u. *Sperry, John Hopkins* Hosp. Bull. 1909, Bd. 20; *Whipple* u. *Hurwitz,* Journ. of exp. Med. 1911, Bd. 13; *Muskins*, Proc. Roy. Soc. of Med. 1912, Bd. 5, S. 49.

[2] Vgl. *Bandler*, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1896, Bd. 1; *Ambrosius, Virchows* Arch., Bd. 138; *Fränkel, Virchows* Arch., Bd. 127; *Kast* u. *Mester,* Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18, u. a.

[3] *Rindskopf,* Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 40.

[4] *Kast* u. *Mester,* a. a. O.

[5] Unveröffentlichte Untersuchungen (Heidelberg).

[6] *Selbach,* Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34.

Man läßt anfangs bei ruhiger Atmung (Zählen!) sehr verdünnte Dämpfe einatmen, um ihre reflektorische Wirkung zu vermeiden. Man steigt dann langsam von etwa 20 Tropfen in der Minute auf höchstens 60 Tropfen, um nach erreichter Toleranz wieder die Tropfenzahl zu verringern. Bei dem niedrigen Siedepunkt des Äthers ist es ungleich schwieriger als beim Chloroform, durch die Tropfmethode bei einer locker aufliegenden Atemmaske die zur Narkose hinreichende Konzentration herzustellen. Aber auch bei der Anwendung dicht aufliegender Masken oder durch Auftropfen auf mehrfache Lagen von Gazemull gelingt es mit Äther nicht immer, durch die Tropfmethode zur Toleranz zu gelangen. Deshalb hat man früher den Äther meist in sog. „halbgeschlossene“ Masken eingegossen, die mit undurchlässigem Stoff überzogen sind. Dabei kommt es aber leicht zur Überschreitung der ungefährlichen Konzentration.

Daß die Tropfmethode eine genügende Sicherheit bietet, lehrt die Erfahrung der chirurgischen Praxis. Da aber die in jedem Momente erforderliche Tropfenfolge ausschließlich der subjektiven Schätzung des Narkotiseurs überlassen bleibt, und da man dabei kaum ein sicheres Urteil gewinnt, wieviel von dem aufgetropften Anaestheticum unter den augenblicklichen Bedingungen wirklich in die Einatmungsluft gerät, so hat man Apparate zu konstruieren gesucht, welche mit größerer Sicherheit auf eine bestimmte Konzentration „eingestellt“ werden können.

Narkoseapparate.

Die ersten Versuche solcher Narkosen mit „dosierten Gemischen“ hat *P. Bert*[1] am Menschen durchgeführt. *Dreser* und *Geppert* sowie *Kionka* und *Krönig*[2] haben Narkoseapparate konstruiert, deren Anwendung geeignet wäre, die Unsicherheiten und Gefahren der Narkose zu beseitigen. Diese exakt arbeitenden Apparate sind für einen allgemeinen Gebrauch zu kompliziert und haben sich nicht eingebürgert. Am meisten wird der *Roth-Dräger*sche Apparat benutzt, der die Anaesthetica in Verdünnung mit Sauerstoff zuführt. Der gleichzeitigen Mehrzufuhr von Sauerstoff kommt dabei keine Bedeutung zu[3].

Wirklich sichere Rechenschaft über die Konzentration der Anaesthetica in der Lungenluft geben nur solche Narkoseapparate, welche das fertig dosierte Gemisch direkt den Luftwegen zuführen, nicht aber unter eine mehr oder weniger fest aufliegende Maske. Solche Apparate verwendet man im Tierexperimente[4]. Dasselbe Prinzip ist auch beim Menschen anwendbar.

Abhängigkeit der Aufnahme von der Atmung.

Wird das Anaestheticum auf eine Maske aufgetropft oder durch einen Narkoseapparat unter eine nicht fest aufliegende Maske zugeführt, so hängt die Aufnahme sehr wesentlich von der Atmung ab. Bei jeder Inspiration strömt von außen Luft unter die Maske zu, und eine rasche und tiefe Atmung des Narkotisierten sorgt auf diese Weise für die Verdünnung der Binnenluft unter der Maske; auch verdrängt die Exspiration einen großen Teil der Maskenluft nach außen. Nur ein Teil des zugeführten Narkoticums gelangt also bei kräftiger Atmung wirklich in die Lunge. Störungen der Atmung müssen hingegen die Anhäufung des Narkoticums unter der Maske in hohem Grade begünstigen. Wenn der Narkotisierte daher eine Zeitlang seicht atmet, so enthält die Maskenluft danach mehr von dem Anaestheticum.

Individuelle Empfindlichkeit.

Bei jeder Methode der Narkose ist deshalb eine sorgfältige Beobachtung der Atmung erforderlich. Gleichzeitig müssen alle anderen

[1] *P. Bert*, Journ. de Pharm. et de Chim. 5. Serie, Bd. 8.

[2] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37; *Geppert*, Deutsche med. Wochenschr. 1899; *Kionka*, Arch. f. klin. Chir. 1895, Bd. 50 u. 1899, Bd. 58.

[3] Vgl. *Ziegner*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 49 u. *Schmid* u. *David*, ebenda 1911, Nr. 1.

[4] Vgl. *Kronecker* u. *Ratimoff*, *Dubois'* Arch. 1884 u. *Cushny*, Zeitschr. f. Biologie.

Narkosesymptome überwacht werden, denn schon am Tier ist die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen der gleichen Art den Anaestheticis gegenüber eine verschiedene. Beim Menschen ist die Empfindlichkeit, ähnlich wie die gegen den Alkohol, erst recht großen Schwankungen unterworfen. Dadurch wird, wie sich *v. Mikulicz*[1] ausdrückt, eine jede Narkose zu einem neuen Experiment, das je nach der Reaktion des Organismus dauernd kontrolliert werden muß.

Im allgemeinen sind, nach dem Durchschnittsverbrauch von Chloroform in der Zeiteinheit beurteilt, Frauen leichter narkotisierbar als Männer, und die Resistenz ist im mittleren Lebensalter am größten. Bekannt ist, wie schwer Potatoren zu narkotisieren sind.

Intravenöse Narkose.

Neuere Bestrebungen gehen darauf aus, die Schwierigkeiten einer exakten Dosierung bei der Lungenaufnahme durch die intravenöse Einverleibung des Narkoticums zu umgehen (*Burkhardt*[2]). Trotz der raschen Lungenausscheidung sättigen sich die Gewebe bei dem Einströmen von 0·5% Äther in Kochsalz- oder *Ringer*-Lösung rasch genug mit dem Narkoticum, und die dauernde Infusion ermöglicht bei genauer Regulierung der Einflußgeschwindigkeit — eventuell unter Abwechslung mit reiner Salzlösung — sehr ruhige Narkosen. Bei Anwendung von Äther in dieser Konzentration scheint eine Schädigung der Blutkörperchen nicht einzutreten, und auch die Furcht vor Thrombosen hat sich als unbegründet erwiesen.

In Rußland hat die intravenöse Narkose mit einem nicht flüchtigen Narkoticum, dem Hedonal (vgl. S. 109), in neuerer Zeit vielfache Anwendung gefunden (*Krawkow*[3]). Doch scheint die lange Dauer der Nachwirkung zu stören. Andere Hypnotica (Isopral, vgl. S. 107) sollen sich in dieser Richtung günstiger verhalten (*Burkhardt*[4]). Doch muß jeder Narkose mit nicht flüchtigen Stoffen der Nachteil anhaften, daß die Möglichkeit sofortiger Aufhebung oder Verminderung der Narkose ausgeschlossen ist. Jede Narkose mit nicht flüchtigen Stoffen erscheint deshalb als ein prinzipieller Rückschritt.

Vergleich zwischen Äther und Chloroform.

Vergleicht man die Wirkungen des Chloroforms mit denen des Äthers, so ergibt sich aus den angeführten Tatsachen ohneweiters, daß die unmittelbare Lebensgefahr bei Überschreitung der zulässigen Konzentration in der Chloroformnarkose eine ungleich größere ist (vgl. darüber auch die Narkosestatistik der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, die 1903 auf ca. 3000 Chloroformnarkosen, aber erst auf 14.600 Äthernarkosen je einen Todesfall in der Narkose ergab). Ferner bedingen Chloroformnarkosen von langer Dauer auch bei vorsichtiger Handhabung schwer vermeidbare Gefahren für den Stoffwechsel, die bei der Äthernarkose kaum vorhanden sind. Bei akuten Erkrankungen der Luftwege ist Chloroform nicht weniger gefährlich als Äther.

Gefährliche Nachwirkungen des Äthers, die fast nur sekundäre Folgen der Supersekretion sind, lassen sich dagegen durch vorsichtige Dosierung und durch die vorhergehende Atropin- oder Scopolamininjektion vermeiden. Wenn es irgend möglich ist, sollte man demnach immer der Äthernarkose den Vorzug geben. Direkt kontraindiziert ist die Anwendung des Chloroforms bei Kreislaufkranken. Wenn es trotz-

[1] *Mikulicz,* Deutsche Klinik, Bd. 8.

[2] *Burkhardt,* Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1909, Bd. 61, S. 323 u. Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 33 u. Nr. 46.

[3] *Krawkow,* Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.

[4] *Burkhardt,* Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 15.

dem immer noch so häufig verwendet wird, so ist dies nur darauf zurückzuführen, daß durch Chloroform eine reflexlose Narkose viel leichter und bequemer herbeigeführt wird als durch Äther.

Für kurzdauernde Eingriffe genügt schon die Analgesie, die bei noch erhaltenem, nur getrübtem Bewußtsein durch ungefährliche Chloroformkonzentration (*Riedel*[1]), ebenso aber auch durch geringe Ätherzuführung sich als sog. „Halbnarkose" erreichen läßt. Dieses Stadium einer elektiven Aufhebung der Schmerzempfindung mit nachfolgender Amnesie tritt bei noch gut erhaltenen Reflexen und vor der eigentlichen Excitation schon nach wenigen Atemzügen ein. Die Chirurgen benützen bei kleinen Eingriffen immer häufiger diese „Analgesie im Ätherrausch" (*Sudeck*[2]) oder neuerdings im „Chloräthylrausch".

Kombinierte Narkosen.

Um für große Operationen die wesentlichen Nachteile des Äthers: den langsamen resp. schwierigen Eintritt der Narkose und das meist sehr ausgeprägte Aufregungsstadium, zu umgehen, leitet man häufig die Narkose mit Chloroform ein — die Anwendung von Bromäthyl (*Kocher*[3]) ist mit Recht verlassen — und unterhält sie dann dauernd mit Äther weiter. Vor allem aber gelingt es, die Wirkung des Äthers durch die Kombination mit anderen Narkoticis zu verstärken.

Mischnarkose.

Schon bald nach der Einführung der Narkose hat man es rein empirisch vorteilhaft gefunden, an Stelle eines Anaestheticums, des Äthers oder des Chloroforms, Mischungen beider, oft auch unter Zusatz von Alkohol, zur Narkose zu verwenden (A. C. E.-Mischung, englische Mischung, *Billroth*-Mischung u. a.). Man hatte den Eindruck, daß die Narkose mit solchen Gemengen weniger leicht die Gefahren der Herz- und Atmungslähmung mit sich bringe.

Der Alkohol in der Mischung spielt kaum eine andere Rolle als die eines Verdünnungsmittels[4]; nur die Verminderung der Dampfspannung der Anaesthetica durch den Alkoholzusatz kann nebenbei auch von gewisser Bedeutung sein, da dadurch die Verdunstung der eigentlich wirksamen Anteile der Mischung verlangsamt und die Gefahr der Überdosierung verringert wird. Für die Kombination von Äther und Chloroform müssen wir dagegen auf Grund neuerer Feststellungen über die gegenseitige Verstärkung der Narkotica (vgl. das letzte Kapitel „Über die Bedingungen der Arzneiwirkung") die Frage aufwerfen, ob sich die narkotischen Effekte des Äthers und Chloroforms bei der Mischnarkose einfach addieren oder ob sie sich, wie man dies auch angenommen hat, gleichsam gegenseitig potenzieren. Im ersteren Falle müßte die Hälfte der hinreichenden Dampfkonzentration von Äther und die Hälfte der eben narkotisierenden Konzentration von Chloroform gerade den einfachen Wirkungswert erreichen, der zur vollen Narkose ausreicht, dürfte ihn aber nicht übertreffen. Tritt dagegen durch die gleichzeitige Einwirkung eine darüber hinausgehende Potenzierung ein, etwa durch stärkere Aufnahme des Chloroforms in

[1] *Riedel*, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 27.
[2] Vgl. *Sudeck*, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
[3] *Kocher*, Chir. Operationslehre. Jena, Fischer, 1902.
[4] *Filehne* u. *Biberfeld*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906, Bd. 3, S. 171.

das Nervengewebe unter solchen Bedingungen (vgl. *Fühner*[1]), so müßte der Gesamteffekt ein größerer sein, als sich aus der Addition ergäbe. *Honigmann*[2] glaubte dies im Tierexperimente — zwar nicht im Mittelwerte seiner Versuche, aber doch „unter Umständen" — feststellen zu können. Dagegen konnte *Madelung*[3] bei der dauernden Einwirkung genau dosierter Gemenge von Äther und Chloroform bei Kaninchen immer nur eine Narkosentiefe erzeugen, wie sie bei der einfachen Addition der Einzelwirkungen zu erwarten war; Gemische mit einer geringeren als der halben Grenzkonzentration für reines Chloroform versagten auch in der Kombination mit der halben Grenzkonzentration an Äther. Diese Ergebnisse stimmten überein mit früheren Versuchen von *Bürgi*[4], der mit der Kombination von Schlafmitteln der Alkoholgruppe untereinander, z. B. von Chloralhydrat mit Urethan, gleichfalls nur einfache Addition der Wirkungen beobachtet hatte, während ihre Kombination mit Morphin oder die von Morphin und Scopolamin (vgl. S. 58) zu einer darüber hinausgehenden Verstärkung des Gesamteffektes führt. Aus neueren Arbeiten[5] über die Wirkung von Arzneikombinationen geht hervor, daß jede derselben einer besonderen Untersuchung bedarf. Für den vorliegenden Fall haben wohl im Gegensatz zu anderweitigen Angaben[6] die neuesten Versuche von *Storm van Leeuwen*[7], welche das Verschwinden bestimmter, gut auslösbarer Reflexe sowie den Atemstillstand als Kriterien der Narkosentiefe wählten und gleichzeitig die Chloroform- und Äthergehalte des Blutes bei der Narkose mit Äther und Chloroform allein und bei der Mischnarkose verglichen, endgültig erwiesen, daß von einer gegenseitigen Verstärkung bei der gleichzeitigen Anwendung keine Rede sein kann. Vorteile der Mischnarkose könnten somit nur darin bestehen, daß man bei Anwendung der Mischung die Gefahren des Chloroforms nur für die Hälfte des narkotischen Gesamteffektes in Kauf nehmen muß.

Kombination mit Morphin-Scopolamin.

Dagegen gelingt es durch die Kombination mit Morphin und mit Scopolamin, eine deutliche Verstärkung des narkotischen Effektes der Inhalationsanaesthetica zu erreichen. Eine vorherige Injektion von 0·01 *g* Morphin resp. den entsprechenden Gaben von Pantopon oder Narkophin in Verbindung mit 0·5 *mg* Scopolamin unterdrückt nicht nur das sonst so störende Excitationsstadium im Beginn der Narkose, sondern ermöglicht auch — wie man zunächst rein empirisch beobachtet hat — die Ein-

---

[1] *Fühner*, Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1909, Bd. 42, S. 887 u. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 2 u. 1911, Nr. 4.

[2] *Honigmann*, Arch. f. klin. Chir. 1899, Bd. 58, S. 730; vgl. auch *Kionka* u. *Krönig*, ebenda 1905, Bd. 75, S. 93.

[3] *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409. Das gleiche Resultat erhielt *Fühner* (Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturforscher u. Ärzte 1912, S. 369) an Mäusen.

[4] *Bürgi*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1.

[5] Vgl. darüber *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 29 u. S. 348, sowie *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 37 u. *W. Heubner*, Med. Klinik 1913, Nr. 9; *v. Issekutz*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151, S. 456.

[6] Vgl. *M. Kochmann*, *W. Ritschel* u. *O. Stange* (Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1913, Bd. 22, S. 23) sowie *Damköhler* (ebenda 1913, Bd. 23, S. 229), welche bei bestimmten Verhältnissen (1 Teil Chloroform zu 6 Teilen Äther) eine Potenzierung der Wirkung um 20—30% annahmen.

[7] *Storm van Leeuwen*, *Pflügers* Arch. 1916, Bd. 166, S. 65.

leitung der Narkose und ihre Unterhaltung mit erheblich geringeren Konzentrationen des Anaestheticums in der Einatmungsluft.

Im Tierexperimente läßt sich diese Erfahrung in exakter Weise bestätigen. *Madelung*[1] konnte nach vorheriger Injektion an und für sich keineswegs narkotisierender Gaben von Morphin-Scopolamin die Versuchstiere durch ein dosiertes Luftgemenge mit 2·5—3·0 Volumprozent Äther in tiefe Narkose versetzen, während nicht vorbehandelte Tiere zu gleich tiefer Narkose 4·5 Volumprozent brauchten. Dementsprechend gelingt es beim Menschen nach Vorbehandlung mit Morphin-Scopolamin mit minimalen Chloroformmengen und auch bei Äthernarkose mit der ungefährlichen Tropfmethode auszukommen. Das Scopolamin bietet dabei noch den Vorteil, die Speichelsekretion zu hemmen, wie dies schon auf S. 90 hervorgehoben ist.

Morphin-Scopolamin-narkose.

Auch die Kombination von Morphin mit Scopolamin allein vermag einen Zustand von Analgesie und Bewußtseinstrübung hervorzurufen, in dem man selbst größere Operationen schmerzlos ausführen kann (*Schneiderlin, Korff* u. a.[2]). Diese Beobachtungen lenkten zuerst die Aufmerksamkeit auf die bedeutende, auch im Tierexperiment erweisbare[3] Verstärkung der Morphinwirkung durch Scopolamin (vgl. darüber S. 58). Die „Morphin-Scopolamin-Narkose" nach *Schneiderlin-Korff* ist geradezu als Ersatz der Inhalationsanästhesie empfohlen worden. Weitere Erfahrungen haben aber, gestützt auf den Tierversuch, ergeben, daß solche Gaben, die auch ohne nachfolgende Inhalationsanästhesie zu einer Narkose von genügender Tiefe führen, größere Gefahren bedingen als alle anderen Anästhesierungsmethoden[4]. Prinzipiell bedeutet jede Injektionsnarkose einen Rückschritt gegenüber der Inhalationsanästhesie, denn bei der Einführung nicht flüchtiger Narkotica begibt man sich des größten Vorteils, beim Auftreten gefahrdrohender Symptome die Narkose auf dem raschesten Wege der Giftelimination, durch die Lungenausscheidung jederzeit unterbrechen zu können.

Die Gaben von Morphin und Scopolamin, deren Kombination einen zur Vorbereitung für die Inhalationsanästhesie geeigneten „Dämmerschlaf" herbeiführt, sind ungefährlich. Sie werden jetzt auch vielfach benützt, um einen gewissen Grad der Bewußtseinstrübung und Amnesie während der Entbindung hervorzurufen[5]; dabei muß aber die Dosierung des Morphins eine besonders vorsichtige sein, um die auf S. 46 erwähnten Gefahren für die Respiration der Neugeborenen zu vermeiden (0·3—0·6—1·0 *mg* Scopolamin auf mehreren Injektionen verteilt, aber nicht mehr als 0·01 *g* Morphin)[6].

Stickoxydul.

Die meisten Unglücksfälle in der Chloroform- und Äthernarkose ereignen sich bei kleinen Operationen, für die man z. B. in der Zahnheilkunde rasch und ohne genügende Assistenz kurzdauernde Anästhesie erzielen will. Es war deshalb ein Fortschritt, als man zur raschen Herbeiführung kurzdauernder Narkosen das Stickoxydul anwandte. Die Verwendung des Ätherrausches, das Chloräthyl und die Lokalanästhesie haben es heutzutage allerdings wieder fast ganz verdrängt.

Das Stickoxydul, N_2O, durch dessen rauscherregende Eigenschaften man zuerst zur Entdeckung der Inhalationsanästhesie kam,

---

[1] *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[2] *Schneiderlin*, Ärztliche Mitteilungen aus und für Baden, Mai 1900 u. *Korff*, Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 29.

[3] *Kochmann*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1903, Bd. 12.

[4] Vgl. *Kochmann*, Münchner med. Wochenschr. 1905.

[5] *Gauß*, Arch. f. Gynäkologie, Bd. 78; *Krönig*, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 23; vgl. ferner *Mansfeld*, Wiener klin. Wochenschr., Nr. 1 u. *Björkenheim*, Ergebnisse der Geburtshilfe und Gynäkologie 1911, Bd. 2, S. 1.

[6] Über die Methodik bei Anwendung von Narkophin mit Scopolamin vgl. *Siegel*, Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1917, Bd. 46, S. 490.

ist sehr viel später — in den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts — in die Praxis eingeführt worden.

Eigenschaften. Es ist ein farbloses, schwach süßlich riechendes Gas, schwerer als atmosphärische Luft und in Wasser ziemlich löslich. Es wird durch Erhitzen von Ammoniumnitrat, NH_4NO_3, gewonnen, welches dabei glatt in $N_2O + 2\ H_2O$ zerfällt. Das N_2O kommt in Bomben, unter starkem Druck verdichtet, in den Handel.

Einatmung von Stickoxydul ohne Sauerstoff. Stickoxydul ist wie Wasserstoff oder Stickstoff ein ohne Reizwirkung atembares Gas. Obgleich Stickoxydul außerhalb des Organismus Verbrennungen besser als die atmosphärische Luft zu unterhalten vermag, indem es unter dem Einfluß der Hitze in N und O zerfällt, kann es dennoch im Organismus keinen Sauerstoff abgeben und die Gewebsatmung nicht unterhalten. Damit hängt es zusammen, daß man das Stickoxydul nur ganz kurz anwenden kann, wenn man es rein, d. h. ohne Sauerstoffverdünnung einatmen läßt.

Die praktische Brauchbarkeit der Einatmung von reinem Stickoxydul beruht darauf, daß bei der ungemein raschen Aufnahme des Gases in das Blut die Narkose schon vor der Erstickung eintritt. Daß es sich in der Stickoxydulnarkose nicht um Erstickung allein handelt, geht schon aus dem Fehlen typischer Erstickungskrämpfe an Warmblütern hervor, die sich ohne die Gegenwart eines Narkoticums bei vollständigem Sauerstoffabschluß schon am Ende der ersten Minute einstellen müßten.

Läßt man einen Menschen Stickoxydul unverdünnt unter Abschluß von Luft einatmen, während die Exspirationsluft durch ein Ventil entweichen kann, so entsteht ein Rauschzustand; schon nach einer Minute schwindet das Bewußtsein, und gleichzeitig mit Cyanose tritt Anästhesie und Muskelerschlaffung ein. Läßt man nun wieder Luft zu, so dauert die Anästhesie noch etwa $1/2$ Minute weiter an. Nach wieder $1/2$ Minute erfolgt rasche Erholung[1]. Die Bewußtlosigkeit tritt somit bei Atmung von Stickoxydul unter Luftabschluß in einem noch ungefährlicheren Stadium des Erstickungsverlaufs ein als bei reiner Erstickung (*Zuntz* u. *Goltstein*[2]). Läßt man Tiere N_2O weiter atmen, nachdem die zu Beginn inspiratorische Dyspnoë schon den exspiratorischen Charakter angenommen hat, so bleiben die bei der Erstickung sonst eintretenden Krämpfe aus, und die Tiere gehen in Asphyxie zu grunde. Der Herzschlag überdauert die Atmungslähmung längere Zeit.

Beweise seiner narkotischen Wirkung. Am besten läßt sich die narkotische Wirkung des Stickoxyduls am Frosch nachweisen, bei dem die Erstickung in irrespirabler Gasatmosphäre für sich allein erst nach Stunden wirken würde. Während Frösche z. B. in einer Wasserstoffatmosphäre stundenlang reflexerregbar und beweglich bleiben, werden sie in reinem Stickoxydul alsbald bewegungslos und die Wirkung sensibler Reize (Betupfen mit Essigsäure) erlischt. Wird der Frosch wieder an die Luft gebracht, so kehren Reflexerregbarkeit und Beweglichkeit nach wenigen Minuten wieder zurück. Daß Stickoxydul auch beim Menschen narkotisch wirkt, selbst wenn jede Erstickung dabei ausgeschlossen wird, falls nur der Sättigungsgehalt des Blutes einen genügenden Grad erreicht, geht aus sehr interessanten Versuchen von *Paul Bert* hervor, auf die wir gleich zurückkommen werden.

---

[1] Vgl. den Versuch bei *Binz*, Vorles. S. 37.
[2] *Zuntz* u. *Goltstein*, *Pflügers* Arch. Bd. 17.

Einatmung von Stickoxydul mit Sauerstoff.

Läßt man Stickoxydul mit so viel Sauerstoff verdünnt einatmen, daß die Erstickung vermieden wird, so beobachtet man Erscheinungen, die *L. Hermann* nach Selbstversuchen in folgender Weise beschreibt: „Deutlich süßer Geschmack des Gases, bald Brausen und Trommeln in den Ohren, Undeutlichwerden der Gesichtswahrnehmungen, erhöhtes Wärmegefühl und Gefühl außerordentlicher Leichtigkeit der Glieder, vermutlich durch Verlust des Muskelgefühls.“ Die Empfindlichkeit ist etwas herabgesetzt, besonders gegen schmerzhafte Eindrücke, weniger in bezug auf das Tastvermögen. „Der Ideengang ist abnorm und schwunghaft, gewöhnlich heiter, oft lautes Lachen, das Bewußtsein schwindet nie vollständig, ebensowenig tritt vollkommene Anästhesie ein. Wird jetzt das Atmen des Gases unterbrochen, so tritt sehr schnell vollständig normaler Zustand ein“ (*L. Hermann*[1]).

Anwendung.

Bei der Atmung von mit Sauerstoff verdünntem Stickoxydul tritt nur aus dem Grunde keine volle Narkose ein, weil der Spannungsdruck (Partialdruck) des Stickoxyduls in einer Mischung mit 21 Volumprozent O_2 nicht ausreicht, um von dem schwach wirksamen Narkoticum eine genügende Menge in das Blut eintreten zu lassen. Zur völligen Narkose ist vielmehr ein Druck von 760 *mm* Hg, d. i. der Druck einer vollen Atmosphäre notwendig. Um denselben zu erreichen, kann man entweder N_2O unverdünnt, d. h. unter dem Druck einer ganzen Atmosphäre einatmen lassen; dann muß aber gleichzeitig mit der Narkose Erstickung eintreten. Oder man preßt in das Volum des N_2O noch 20% O_2 hinein und läßt dieses Gasgemisch, welches nun unter dem resultierenden Druck von $^6/_5$ Atmosphären steht, einatmen. *P. Bert*[2] hat gezeigt, daß man auf diese Art gefahrlose und tiefe Narkosen ausführen kann. Aber die praktische Handhabung solcher Narkosengemische unter Druck ist zu kompliziert. Deshalb blieb die Anwendung des Stickoxyduls auf ganz kurzdauernde Narkosen mit dem reinen Gase oder auf unvollkommene Halbnarkosen mit dem Gemisch von 80% N_2O und 20% O_2, dem sog. „Lachgas“, beschränkt. Man kann diese Narkose mit Stickoxydul-Sauerstoffgemengen durch die Kombination mit Morphin-Scopolamin auch unter gewöhnlichem Druck genügend vertiefen und das Lachgas dadurch auch zu langdauernden Narkosen bei schweren Eingriffen verwendbar machen (*Neu*[3]).

Die Vorteile eines solchen Narkoseverfahrens liegen vor allem in der Reizlosigkeit und den geringen Nebenwirkungen des Stickoxyduls und in der ungemein raschen Erholung aus der Narkose. Nach dem Sistieren der Zuführung sinkt der Stickoxydulgehalt des Blutes sehr rasch unter den Schwellenwert irgendwelcher Wirkung. Tiere sind 1—2 Minuten nach der Unterbrechung einer tiefen Narkose wieder völlig normal.

Bromäthyl.

Bromäthyl (C_2H_5Br, Äthylbromid, Aether bromatus) ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 38—39°. Es wird durch Licht und Luft leicht zersetzt und ist deshalb in braunen, möglichst vollständig gefüllten Flaschen aufzubewahren. Es kommt jetzt sehr rein in den Handel; braun gefärbte Präparate dürfen nicht benutzt werden.

Die Bromäthylnarkose hat ähnliche Vorteile wie die mit Stickoxydul, ist aber technisch leichter auszuführen. Beim Aufgießen einer größeren Menge — etwa 5—10 *g* Bromäthyl — in eine halbgeschlossene, undurchlässige Maske tritt

---

[1] *L. Hermann*, Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874, S. 244.

[2] *P. Bert*, Gaz. méd. de Paris, 1878 u. 1879.

[3] *Neu*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 36; vgl. auch *Esch*, Monatshefte für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912, Bd. 36.

die Betäubung außerordentlich rasch, schon nach 10—20 Atemzügen ein. Ist die Wirkung nach $1^1/_2$ Minuten nicht erreicht, so soll die Einatmung nicht fortgesetzt werden, da sie sonst keineswegs ungefährlich ist. Aber auch wenn man sich der Tropfmethode zur Zuführung des Bromäthyls bedient, tritt die Anästhesie verhältnismäßig rasch ein und das Excitationsstadium ist meist nur kurz. Die Erholung aus der Narkose ist eine rasche. Nur der Knoblauchgeruch der Exspirationsluft nach dem Erwachen ist störend und dauert manchmal lange Zeit an. Erbrechen ist viel seltener als nach Chloroform. Für tiefe Narkosen ist das Bromäthyl zu verwerfen, weil die Respiration stark beeinflußt wird und fast gleichzeitig mit dem völligen Erlöschen der Reflexe zum Stillstand kommt. Für länger dauernde Operationen ist das Bromäthyl auch unbrauchbar, weil die Narkose leicht unregelmäßig verläuft, und vor allem, weil infolge einer langen Retention der Substanz im Organismus sekundäre Störungen, Schädigungen der inneren Organe in noch höherem Grade als nach Chloroform eintreten und Spätfolgen bedingen. Auch experimentell lassen sich diese Spätfolgen am Tiere nachweisen (*Dreser*[1]).

Für kurzdauernde Narkosen hat neuerdings das Chloräthyl $C_2H_5 \cdot Cl$ vielfach den Äther verdrängt. Es ist eine klare, farblose Flüssigkeit von eigenartigem Geruche und weit flüchtiger als Äther (Siedepunkt 12—12·5°); es kommt in Glastuben mit zweckmäßigem Verschluß in den Handel. Infolge der großen Flüchtigkeit des Chloräthyls ist die Tropfmethode ungenügend, um vollständige Narkose zu erzielen. Bei einmaliger rascher Zuführung von 3—5 cm^3, die in eine halbgeschlossene, den Luftzutritt etwas beschränkende Maske oder auf mehrfache Gazeschichten aufgegossen werden, tritt dagegen schon nach $^1/_2$—$1^1/_2$ Minuten Narkose ein und bleibt etwa 3—4 Minuten bestehen[2]. Die rasche Wiederausscheidung erklärt es, daß die Narkose sehr rasch wieder verschwindet und meist keinerlei Nachwirkungen hinterläßt. Dabei hat das Chloräthyl den Vorzug, die Schleimhäute wenig zu reizen. *Chloräthyl.*

Zum Erlöschen des Lidreflexes genügt nach *Camus* und *Nicloux*[3] ein ähnlicher Gehalt des Blutes an Chloräthyl wie an Chloroform, d. i. 0·03%. Die Narkose bis zum Erlöschen der Reflexe und bis zur Entspannung der Muskulatur fortzusetzen, scheint jedoch gefährlicher zu sein als tiefe Chloroformnarkose[4]. Überdies führt eine bis zur Reflexlosigkeit fortgesetzte Narkose zu Reizerscheinungen von Seite des Centralnervensystems, Muskelspasmen und zu Dyspnöe, die rasch in Asphyxie umschlagen kann (*König*[5]). Nachwirkungen hängen wahrscheinlich mit teilweiser Zersetzung des Mittels im Organismus zusammen. Das Chloräthyl ist deshalb ausschließlich zu kurzdauernden Eingriffen geeignet, die nur geringe Narkosentiefe erfordern. Durch die rasche Aufnahme und Wiederausscheidung eignet es sich besonders zur „Rauschnarkose“[6]. Nach dem Auftropfen auf mehrfach zusammengelegten Mull tritt schon nach einer halben Minute Analgesie ein, die als „Sekundennarkose“ für kurzdauernde Eingriffe genügt.

Außerdem wird Chloräthyl, da es ohne Erstickungsgefühl eingeatmet wird und infolge seiner raschen Anreicherung im Blute sehr schnell zur Narkose führt, auch mit Vorteil zur Einleitung der Äthernarkose benutzt.

Hypnotica der Alkoholgruppe.

Eine andere Reihe von Substanzen, die in ihrer Grundwirkung dem Typus der Alkoholgruppe folgen, wenden wir als Schlafmittel an. Wir benutzen dabei solche Glieder der Alkoholgruppe, deren *Wirkungstypus.*

---

[1] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.

[2] Vgl. *Herrenknecht*, Über Äthylchlorid und Äthylchloridnarkosen, Leipzig 1904 sowie *Lotheisen*, Arch. f. klin. Chir. 1898, Bd. 57.

[3] *Camus* u. *Nicloux*, Journ. de Physiol. et Path. gén. 1908, Bd. 10, S. 76.

[4] *Kulenkampff*, Beiträge z. Chir. 1911, Bd. 73, S. 384.

[5] *König*, Arch. f. klin. Chir. 1913, Bd. 99.

[6] *Herrenknecht*, a. a. O. und Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 49 sowie *Kulenkampff*, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 46.

Resorptionsbedingungen es gestatten, die Wirkung auf die allerersten Grade zu beschränken, aber dieses erste Stadium stundenlang festzuhalten. Aber auch abgesehen von den Bedingungen einer gleichmäßigen und nicht allzu raschen Aufnahme des Mittels und einer allmählichen Ausscheidung sind keineswegs alle Substanzen der Alkoholgruppe als Schlafmittel verwendbar: bei manchen wirkt z. B. eine anfängliche motorische Erregung störend, bei anderen wieder liegen schädliche Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf oder Stoffwechsel der schlafmachenden Wirkung allzu nahe.

Stadien der Wirkung. Die Wirkung der Hypnotica zeigt im wesentlichen den Typus der Alkohol- und Chloroformgruppe. Es lassen sich z. B. nach Chloralhydrat an höheren Versuchstieren (Kaninchen) alle Stadien einer Narkose unterscheiden. Im Beginn fällt es zunächst auf, daß sich die Tiere seltener als sonst bewegen und geringere Reaktionen auf psychische Eindrücke aufweisen. Neben dieser Großhirnwirkung sind aber auch im ersten Stadium schon diejenigen Centren in ihrer Funktion gestört, welche die Koordination der Bewegungen besorgen (Mittelhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata). Im zweiten Stadium wird die Lähmung des Großhirns vollständiger, die Koordinationscentren leiden noch mehr, und das Tier ist nicht mehr im stande sich aufzurichten, sondern verharrt in Seitenlage. Der Cornealreflex ist in diesem Stadium abgeschwächt, die Atmung nur wenig verlangsamt. Daß auch das Rückenmark dann schon an der Narkose teilnimmt, geht aus der abgeschwächten Gegenbewegung bei dem Versuche, die Extremitäten abzuziehen, hervor. *Narkotische Wirkung der späteren Stadien.* Im Gegensatz zur Wirkung des Morphins zeigt das Tier in diesem Stadium auf schmerzhafte (pathische) Reize sogar eine lebhaftere Reaktion als in der Norm: die Tiere zappeln auf Kneifen und richten sich aus der liegenden Stellung für kurze Zeit auf; erst allmählich werden auch diese Schmerzreflexe abgeschwächt zu einer Zeit, in der auch der Cornealreflex nur noch spurweise vorhanden ist und Ziehen an den Extremitäten gar keine Gegenaktion mehr hervorruft[1].

Todesursache. Endlich werden in einem letzten Stadium alle Reflexe — auch der Cornealreflex — vollkommen aufgehoben, die Atmung immer mehr verlangsamt, und Atmungslähmung ist die Todesursache.

Nebenwirkungen. Das Verhalten des Blutdrucks und der Grad der Verlangsamung der Atmung in den verschiedenen Stadien sind bei den einzelnen Schlafmitteln verschieden. Nach Chloralhydrat z. B. fällt der Blutdruck infolge von Vasomotorenlähmung schon im zweiten Stadium, solange der Cornealreflex noch vorhanden ist, der Herzschlag wird gleichfalls schon frühzeitig verlangsamt, und die Atmungsfrequenz nimmt beträchtlich ab; nach anderen Schlafmitteln dagegen folgt die Funktionsstörung der Kreislaufs- und Atmungscentren sowie die Herznarkose erst im letzten Stadium unmittelbar vor dem Erlöschen des Cornealreflexes und der anderen Reflexe.

Aus dem geschilderten Verlaufe ergibt sich, daß die volle narkotische Wirkung sich auf Centren der verschiedenen Abschnitte des Centralnervensystems erstreckt, daß aber nach dem allgemeinen Typus der

[1] Über das Verhalten der einzelnen Reflexe vgl. bei *Köppen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29, S. 327.

Alkohol- und Chloroformgruppe die Lähmung immer am Großhirn beginnt und das Rückenmark schon ergreift, ehe sich eine Wirkung auf die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata entwickelt.

Einschlafen im Anfangsstadium. Nur im ersten Stadium der Schlafmittelwirkung tritt ein Zustand der Tiere ein, der dem normalen Schlafe entspricht. Hunde nehmen ihre Schlafstellung ein, sind aber jederzeit erweckbar, der Muskeltonus erschlafft wie im normalen Schlafe, und die Atmung ist nicht stärker verlangsamt als in diesem. Nur die Koordinationsstörung tritt beim Erwecken aus dem künstlichen Schlaf stärker hervor als beim natürlichen und überdauert nach dem Erwachen die anderen Wirkungen.

Von diesen allerersten Wirkungsgraden macht man bei der Anwendung der Substanzen als Schlafmittel Gebrauch. Die Herabsetzung der Erregbarkeit gewisser sensorischer Großhirnfunktionen ist dabei das Wesentliche. Durch die Schlafmittel wird die Schwelle für den Eintritt der Sinnesempfindungen ins Bewußtsein eine höhere. Darauf kommt es aber für den Vorgang des Einschlafens gerade an.

Vorgang des Einschlafens. Wir sind über die physiologischen Ursachen des Schlafes noch nicht genügend unterrichtet. Wahrscheinlich erzeugen die mit der Tätigkeit des Nervensystems sich bildenden Ermüdungsstoffe bei ihrer Anhäufung allmählich die Neigung zum Einschlafen. Um das Einschlafen wirklich herbeizuführen, genügt es dann in der Norm, die von der Außenwelt her durch die Sinnesorgane eindringenden Reize möglichst abzuschwächen. Wir verdunkeln das Zimmer, wir halten Schalleindrücke ab, sorgen für gleichmäßige Wärme und entledigen uns der drückenden Kleidungsstücke, kurz, wir halten absichtlich alle stärkeren Reize ab, die die Sinnesorgane treffen. Schwächere Reize treten aber in der Ruhe vor dem Einschlafen nicht mehr ins Bewußtsein.

Ursachen der Schlaflosigkeit. Das Wesen der sog. essentiellen Schlaflosigkeit besteht nun in einer Übererregbarkeit der Großhirnrinde, derzufolge sonst unterschwellige normale Reize trotz der Ruhe vor dem Einschlafen doch ins Bewußtsein treten. Anderseits kann Schlaflosigkeit auch zu stande kommen bei normaler Erregbarkeit der Großhirnrinde, aber bei überstarken Reizen, sei es, daß psychische Vorgänge, Aufregung durch Unlust- oder Lustgefühle, Sorge u. dgl. den Eintritt des Schlafes verhindern, sei es, daß äußere pathologische Reize einwirken, wie Schmerzempfindungen, Atemnot, Husten, Fieber u. dgl. Falls solche körperliche Reize das Einschlafen stören, gelingt es am besten, die Schlaflosigkeit zu beseitigen, wenn man die krankhaften Reize beseitigen kann: Digitalis wird z. B. als das beste Schlafmittel dienen, wenn Herzstörungen die Ursache der Schlaflosigkeit sind. Wo wir aber die pathologischen Reize selbst nicht hinwegräumen können, wird die Herabsetzung der Perception dieser Reize den Schlaf bringen; für Schmerzempfindungen, Hustenreiz, Dyspnoë wird dies am besten durch das specifische Schmerzmittel, durch Morphin, geschehen. Bei der essentiellen Schlaflosigkeit, die nicht durch abnorme Reize, sondern primär durch eine pathologische Erregbarkeit der Großhirnrinde bedingt ist, führen die Hypnotica der Alkoholgruppe den Schlaf weit besser als Morphin herbei. Dagegen wirken sie bei starken Schmerzen nur in großen Gaben, welche schon eine allgemeinere Narkose zahlreicher Hirncentren hervorrufen, und durch die man auch bei extremen

Graden gesteigerter Hirnerregbarkeit, z. B. bei Maniakalischen, eine Beruhigung selbst motorischer Hirncentren erzwingen kann.

Einfluß der Hypnotica auf die Schlaftiefe.

Daß wir mit den kleinen Gaben der Hypnotica nichts anderes erreichen als die Sinnesreize vom Bewußtsein fernzuhalten, geht am besten aus Experimenten *Kräpelins* über die Wirksamkeit der Weckreize bei schlechtem Schlafen und unter Schlafmittelwirkung hervor.

Das Einschlafen tritt bei der Übererregbarkeit des Gehirns nicht ein, weil schon die geringsten Reize als Weckreize wirken. Ist der Dämmerzustand des Einschlafens einmal in bewußtlosen Schlaf übergegangen, so vertieft er sich in der Norm sehr rasch, und wenn auch große individuelle Verschiedenheiten in dieser Beziehung bestehen, so wird das Maximum der Schlaftiefe doch meist schon innerhalb der ersten Stunde erreicht. Systematische messende Versuche, in denen die Schallstärke festgestellt wurde, welche gerade genügt, um in bestimmten Zeiten nach dem Einschlafen zu wecken, haben gelehrt, wie groß die Verschiedenheiten der erreichten Schlaftiefe bei verschiedenen Menschen sind. Die Höhe der Weckschwelle in einem bestimmten Abschnitt des Schlafes ist also das Maß der Schlaftiefe. Trägt man nun die Weckschwellenwerte in eine Kurve ein, so erhält man für die einzelnen Versuchsperioden Schlafkurven, aus denen das raschere oder langsamere Ansteigen zum Maximum der Schlaftiefe und der allmähliche Abfall bis zum Erwachen ersichtlich ist (*Kohlschütter*[1]). Bei gutem Schlafe liegen die Gipfelpunkte der Kurven höher und werden in rascherem Anstieg erreicht als bei schlechtem Schlafe, in dem sich die Kurve nach einer ungenügenden Schlaftiefe der ersten Stunden längere Zeit auf einer mäßigen Höhe hinzieht, anstatt am Morgen als Ausdruck eines erfrischten Aufwachens der Abszisse zuzustreben. Unter dem Einfluß des Schlafmittels, z. B. des Paraldehyds, nähert sich nun der leise und ungenügende Schlaf dem Typus des normalen.

Als Beleg dafür bringen wir die von *Michelson* bei der Beobachtung mehrstündigen Nachmittagsschlafs unter sonst möglichst gleichen Bedingungen mit und ohne Paraldehyd gewonnenen Kurven (Fig. 6). Die beiden Schlaftiefenkurven *IIa* und *IIb*, die unter dem Einfluß von Paraldehyd gewonnen sind, zeigen im Vergleich zu Kurve *I*, der Kurve des normalen leisen Nachmittagsschlafs, eine weit bedeutendere Schlaftiefe, sie steigen viel steiler an und nähern sich somit dem Typus des normalen Nachtschlafs.

Psychophysische Versuche.

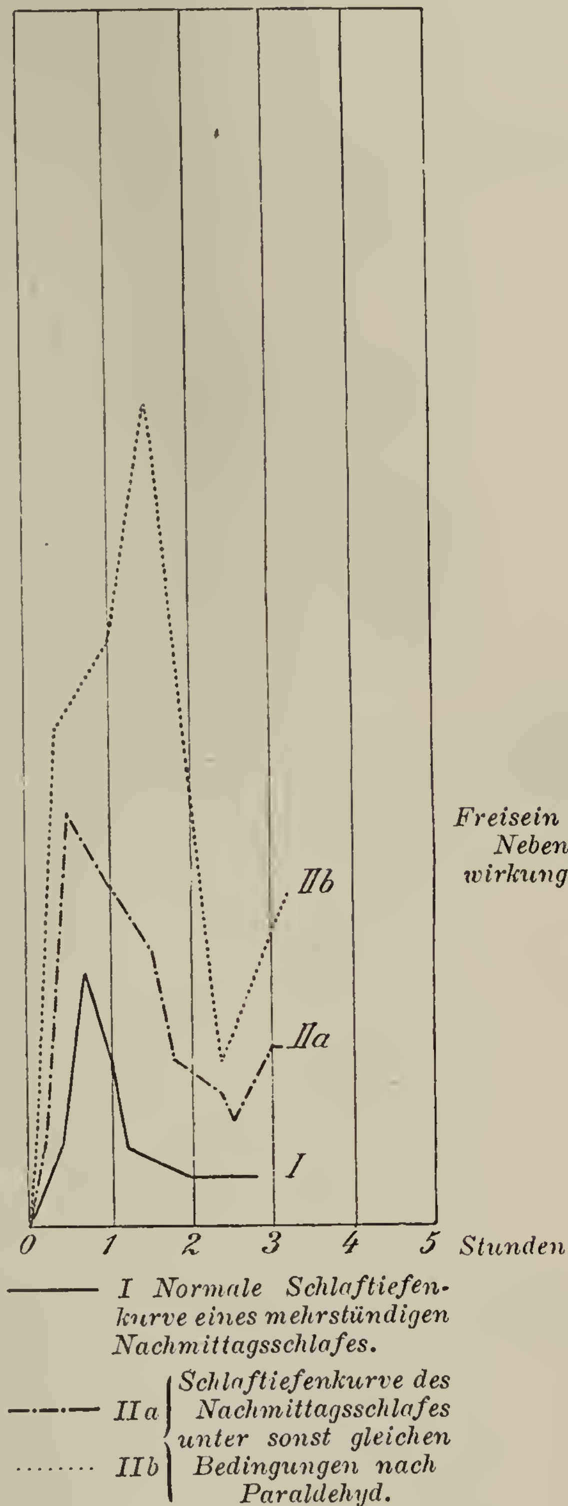
In völliger Übereinstimmung mit dieser Feststellung, daß die Schlafmittel die Wirksamkeit der Weckreize herabsetzen, stehen die Ergebnisse der Untersuchung einfacher psychischer Reaktionen. Die Versuche *Kräpelins* und seiner Schüler haben ergeben, daß die Verschlechterung in der Auffassung äußerer Reize ein charakteristisches Merkmal der Schlafmittel (Paraldehyd, Chloralhydrat, Trional) darstellt, das auch beim Alkohol nicht fehlt. Kleine Gaben von Morphin besitzen diese Wirkung auf die Auffassung nicht und sind dementsprechend auch nicht als eigentliche Schlafmittel anzusehen. Daneben erschweren die Hypnotica auch die Auslösung motorischer Innervationen, allerdings in recht verschiedenem Maße. Während z. B. Paraldehyd und ganz besonders Alkohol erst nach größeren Gaben die motorischen Leistungen herabsetzen und in kleinen Gaben sogar motorisch erregend wirken, zeigen Chloralhydrat und Trional von vornherein eine Neigung zu motorischer Beruhigung neben der erschwerten Auffassung der Sinneseindrücke[1]. Deshalb kommt ihnen auch die reinere Schlafmittelwirkung ohne störende Rauschsymptome zu, während der Alkohol nur in beschränktem Sinne als Schlafmittel zu bezeichnen ist, indem die anfängliche motorische Erregung bei vielen Menschen Weckreize schafft und dadurch das Einschlafen verhindert.

[1] *Kohlschütter,* Ztschr. f. rat. Med. 1863, Bd. 17; *Mönninghoff* u. *Piespergen,* Ztschr. f. Biol. 1883, Bd. 19, und insbesondere *Michelson, Kräpelins* psychophysische Arbeiten und Diss. Dorpat 1891.

Bedeutung der Resorptionsbedingungen.

Die Fernhaltung äußerer Reize durch die Schlafmittel stellt somit die Grundbedingung für den Eintritt des Schlafes her. Da bei Neurasthenikern das späte und schwer eintretende Einschlafen oft die Hauptstörung bildet, so kommt es hier in erster Linie darauf an, den Schlaf schon in seinem ersten Anfang zu vertiefen. Dieser Bedeutung als Einschlafmittel entsprechen die leicht resorbierbaren Hypnotica: Chloralhydrat, Paraldehyd u. a. am besten. Bei anderen Formen der Schlafstörung, z. B. in der typischen Form des Greisenschlafs, erfolgt zwar das Einschlafen leicht, bald danach wachen die Menschen aber wieder auf und können dann nicht mehr einschlafen. In solchen Formen der Schlafstörung werden andauernder wirkende Schlafmittel am Platze sein, z. B. Trional, von dem *Hänel*[1] sogar am folgenden Tage noch eine Verminderung des Auffassungsvermögens nachweisen konnte.

Fig. 6.



I Normale Schlaftiefenkurve eines mehrstündigen Nachmittagsschlafes.
IIa, IIb Schlaftiefenkurve des Nachmittagsschlafes unter sonst gleichen Bedingungen nach Paraldehyd.

Im allgemeinen wird man für die Schlafmittel einen raschen Eintritt und genügende Dauer der Wirkung verlangen. Beides wird am besten durch wasserlösliche Stoffe erreicht, die sich im Mageninhalt gleichmäßig verteilen und nach dem allmählichen Übertritt in den Darm zur Resorption gelangen. Zugleich sollen die Schlafmittel nicht zu rasch wieder ausgeschieden oder zerstört werden. Aber auch eine allzu langsame Ausscheidung ist unerwünscht, weil unter diesen Umständen die Müdigkeit noch am nächsten Tage anhält, wie man dies vielfach nach Sulfonal, Trional und auch nach Veronal beobachtet.

Freisein von Nebenwirkungen.

Vor allem aber sollten alle Schlafmittel in therapeutischen Dosen frei sein von gefährlichen Nebenwirkungen auf Circulation, Respiration und Stoffwechsel, sowie auch von störenden Wirkungen auf den Magen. Bei weiterer Steigerung oder häufiger Wiederholung der Gaben sind naturgemäß alle Schlafmittel gefährlich. Bei besonderer individueller Empfindlichkeit oder pathologischer Disposition (Herzkranke, Lungenkranke) können diese Nebenwirkungen, insbesondere bei den stärker wirkenden Hypnoticis, auch schon bei schlafmachenden Gaben eintreten. In noch höherem Grade gilt dies von jenen größeren Gaben der Hypnotica, die man bei psychischen Excitationszuständen verwendet, um auch die motorischen Hirncentren zu beruhigen, oder die man antidotarisch bei Vergiftung mit Krampfgiften oder bei Wundstarrkampf etc. gibt, um auch die Erregbarkeit des Rückenmarks zu vermindern.

Chloralhydrat.

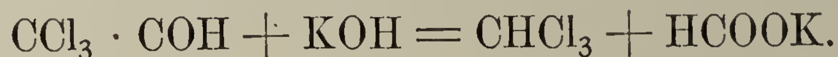
Das älteste Glied der Reihe ist das Chloralhydrat. Es stellt trockene, luftbeständige und durchsichtige Krystalle von stechendem Geruch und schwach bitterem und ätzendem Geschmack dar und ist in Wasser, Alkohol und Äther sehr leicht löslich. Konzentrierte Lösungen von Chloralhydrat ätzen die Schleimhäute; deshalb soll das

[1] Vgl. *Hänel* in *Kräpelins* psychophysischen Arbeiten 1897, Bd. 2, Heft 2.

Mittel stets in genügender Verdünnung und nicht in fester Arzneiform gereicht werden, um so eine Schädigung der Magenschleimhaut durch konzentrierte Lösungen zu vermeiden.

Das Chloralhydrat ist Chloral + 1 Molekül Wasser. Das Chloral $CCl_3 \cdot COH$ ist eine farblose, ätzende Flüssigkeit: Trichloracetaldehyd, der Aldehyd der Trichloressigsäure. Es wurde von *Liebig* 1832 durch Einleiten von Chlor in Äthylalkohol erhalten, und dieser Reaktion bedient man sich noch heute zur fabrikmäßigen Darstellung. Mit Wasser vereinigt sich das Chloral unter Erwärmung zu Chloralhydrat. $CCl_3 \cdot COH + H_2O = CCl_3CH(OH)_2$. Dasselbe ist nach *V. Meyer* und *Caro* nicht als eine Krystallwasserverbindung, sondern als Dihydroxylverbindung aufzufassen, da es im Gegensatz zum Chloral die Aldehydgruppe nicht mehr besitzt.

Chloroformabspaltung. Von besonderem Interesse ist die Reaktion des Chloralhydrats mit wässerigen Alkalien. Schon in der Kälte und noch leichter in der Wärme wird Choral durch Alkalien in Chloroform und Ameisensäure gespalten.



$$CCl_3 \cdot COH + KOH = CHCl_3 + HCOOK.$$

Diese Spaltung des Chlorals brachte *Liebreich* 1869 auf die Hypothese, daß das Chloralhydrat auch bei der alkalischen Reaktion des Blutes zu einer allmählich erfolgenden Abspaltung von Chloroform im Organismus und dadurch zu einer protrahierten Chloroformwirkung führen müsse. Diese Hypothese hat sich allerdings als irrtümlich herausgestellt; doch verdankt ihr die Therapie die Einführung des ersten synthetischen Schlafmittels (*Liebreich*[1]).

Chloralhydrat wirkt als ungespaltenes Molekül. In Wirklichkeit wird das Chloralhydrat im Organismus nicht zerlegt, sondern wirkt als ganzes Molekül. Es geht dies schon daraus hervor, daß es zum weitaus größten Teil ungespalten in komplizierterer Verbindung ausgeschieden wird. Zu einer Zersetzung des Chloralhydrats im Sinne des Reagensglasversuchs mit wässerigen Alkalien reicht die Carbonatalkalescenz des Blutes bei der Körpertemperatur nicht aus.

Ferner müßte, falls eine Spaltung des Chloralhydrats in nachweisbarem Umfang stattfände, Chloroform in der Atmungsluft enthalten sein; dieses läßt sich aber nach *Hammarsten*[2] sowie nach *Hermann* und *Tomascevicz*[3] selbst mit den empfindlichsten Proben in der Atmungsluft nicht nachweisen. Ebensowenig ist Chloroform im Blute der chloralisierten Tiere enthalten, wohl aber ist Chloralhydrat in allen Stadien der Narkose darin nachweisbar[4].

Schicksal im Organismus. Das Chloralhydrat erscheint, wie schon erwähnt, fast vollständig im Harn wieder, u. zw. zum weitaus größten Teil als Trichloräthylglykuronsäure (Urochloralsäure) und nur zum kleinsten Teil als unverändertes Chloralhydrat. Ein sehr geringer Anteil wird im Organismus längere Zeit zurückgehalten, erfährt eine allmähliche Zersetzung und verursacht eine länger andauernde Mehrausscheidung von Chloriden im Harn (*Liebreich* 1869).

Bei seiner Umwandlung in Urochloralsäure (*Musculus* u. *Mering, E. Külz*[5]), geht der halogensubstituierte Aldehyd Chloral zuerst durch einen Reduktionsprozeß in den zugehörigen Alkohol über und wird sodann an Glykuronsäure gebunden. Die Urochloralsäure ist ungiftig; die Bindung an Glykuronsäure, die auch sonst bei

[1] *Liebreich,* Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum. Berlin 1869.

[2] Zit. nach *Hermann,* Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874, S. 271.

[3] *Pflügers* Arch. 1874, Bd. 9, S. 35.

[4] Vgl. *Archangelsky,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 347.

[5] *Musculus* u. *Mering,* Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft 1875, Bd. 8, S. 640; *v. Mering,* Ztschr. f. physiol. Chem. 1882, Bd. 6, S. 480; *E. Külz, Pflügers* Arch. 1882, Bd. 28, S. 506.

zahlreichen Substanzen der Fettreihe und insbesondere bei cyclischen Verbindungen stattfindet, stellt demnach einen Entgiftungsvorgang dar.

Reduzierende Wirkung des Harns. Der Kuppelung von Arzneisubstanzen mit Glykuronsäure kommt auch für den praktischen Arzt dadurch Bedeutung zu, daß einige der gepaarten Glykuronsäuren, z. B. das Stoffwechselprodukt des Chloralhydrats, Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzieren. Harne, welche diese gepaarten Glykuronsäuren enthalten, können deshalb bei der Anstellung der Reduktionsprobe einen Gehalt an Zucker vortäuschen. Doch vergärt Hefe die Glykuronsäure nicht, und die gepaarten Verbindungen drehen die Ebene des polarisierten Lichts nach links.

Therapeutische Anwendung. Chloralhydrat führt in der Regel in der Gabe von 1·0 *g* an Erwachsenen Schlaf herbei; Gaben von 2·0—3·0 *g* bewirken tiefen Schlaf. Infolge der guten Löslichkeit und Resorbierbarkeit des Mittels tritt der Schlaf sehr bald nach dem Einnehmen ein und hält etwa 8 Stunden an, meist ohne Nebenwirkungen zu hinterlassen. Bei manchen Personen aber entstehen nach Chloralgebrauch Exantheme, andere reagieren auf die lokale Reizwirkung des Mittels im Magen mit gastrischen Störungen, und endlich kommen Idiosynkrasien vor, bei denen die hypnotische Wirkung ausbleibt und statt derselben sogar Erregungserscheinungen hervortreten. Deshalb sollte bei einem ersten Versuch die Gabe von 1·0 *g* nicht überschritten werden (*Stintzing*[1]).

Zur Beruhigung psychischer Erregungszustände, bei Delirium tremens sowie zur Bekämpfung von Krämpfen (Eklampsie, Tetanus, Strychninvergiftung), sind bedeutend höhere Gaben, sogar über die Maximaldosis von 3·0 *g* pro dosi hinaus, notwendig. Dabei machen sich aber auch die Gefahren des Mittels in hohem Grade geltend.

Gefahren des Chloralhydrats. Die Gefahren des Chloralhydrats beziehen sich vor allem auf Herz und Gefäße. Wie seine Wirkung überhaupt einer protrahierten gelinden Chloroformwirkung gleicht, so werden auch, ganz wie durch Chloroform, die Gefäßnervencentren und das Herz relativ frühzeitig betroffen. Bei Kranken mit Fettherz, Myodegeneration, Arteriosklerose u. s. w. können diese gefahrdrohenden Störungen auch schon nach schlafmachenden Gaben eintreten; nach großen Dosen kann bei solchen Kranken plötzlicher Herztod eintreten. Wie das Chloroform ruft auch Chloralhydrat schon in therapeutischen Gaben Sinken des Blutdrucks durch die Anfänge vasomotorischer Lähmung hervor. Der Puls wird weich und die Pulsamplitude groß. Die Grenzen zwischen der therapeutisch wirksamen Konzentration im Blute und der die Circulation schädigenden liegen nahe beieinander. In den Versuchen von *Archangelsky*[2] betrug der Chloralgehalt des Blutes im tiefen Chloralschlaf des Hundes 0·03—0·05 %; bei einem Gehalte von 0·056 % war aber der Blutdruck schon auf die Hälfte gesunken, bei 0·07 % trat Respirationsstillstand ein.

Die Gefäßerschlaffung führt zu einer Verlangsamung des Kreislaufs und bei längerer Dauer dieses Zustandes kann es bei Respirationskranken zu Cyanose und sogar zu Lungenödem kommen. Auch die starke direkte Einwirkung des Chloralhydrats auf die Atemcentren mahnt zur Vorsicht.

Bei dauerndem Gebrauch entsteht Gewöhnung. Sie läßt sich auch am Hunde nachweisen[3]. Chloralmißbrauch ist auch deshalb

[1] Vgl. *Stintzing* in *Penzold* u. *Stintzings* Handb. d. spez. Therap.
[2] *Archangelsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.
[3] *Biberfeld*, Biochem. Ztschr. 1918, Bd. 92, S. 198.

gefährlich, weil er, ähnlich der Wirkung protrahierter Chloroformnarkosen, eine Degeneration parenchymatöser Organe hervorruft.

Wie bei der Phosphorvergiftung ist dabei der Eiweißzerfall gesteigert und der Abbau des Eiweißes geht nicht bis zu den normalen Endstufen vor sich, sondern bleibt bei höheren Abbauprodukten noch unbekannter Natur, wahrscheinlich peptonartigen Substanzen, stehen (*Harnack*[1]).

Toxikologie. Insbesondere in der ersten Zeit seiner Anwendung sind infolge zu hoher Dosierung zahlreiche akute Arzneivergiftungen durch Chloralhydrat vorgekommen. Durch fortgesetzten Gebrauch als Beruhigungsmittel entstanden besonders in Irrenanstalten Fälle von chronischem Chloralismus. Heute sind diese Arzneivergiftungen weit seltener geworden, häufiger ist Selbstmordvergiftung. Tödlicher Ausgang ist schon nach Gaben von 4·0 *g* beobachtet worden.

Akute Vergiftung. Die Symptome der akuten Vergiftung entsprechen im allgemeinen den Erscheinungen von lebensgefährlicher Narkose und Koma, wie wir sie schon nach anderen narkotischen Vergiftungen geschildert haben. In der tiefen Lähmung stellen sich bald die Erscheinungen ungenügender Atmung und schwere Kreislaufstörungen ein. Die Körpertemperatur sinkt. Bei sehr rascher Resorption des Chloralhydrats kann der Tod infolge der lähmenden Wirkung auf das Herz sehr plötzlich erfolgen, die Patienten stürzen zusammen. Bei langsamerer Aufnahme des Giftes entwickelt sich Koma, vollständige Anästhesie, Erlöschen der Reflexe, und der Tod erfolgt bei sehr schlechter Herztätigkeit durch Respirationsstillstand. Die Pupille ist dabei, im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten bei Morphinvergiftung, weit. Bei gleichen Graden der Narkose ist der Kreislauf durch Chloralhydrat weit stärker gefährdet, aber die Atmung bleibt länger ausreichend als nach Morphin, welches die Atmung schon vor dem Blutdruck in bedenklicher Weise affiziert.

Behandlung der Vergiftung. Die Therapie der akuten Chloralvergiftung besteht in Entfernung des Gifts durch Magenausspülung (Brechmittel versagen selbstverständlich infolge der Lähmung der den Brechakt vermittelnden Reflexe). In schweren Fällen muß man die künstliche Atmung einleiten. Solange dies noch nicht notwendig ist, handelt es sich darum, durch Reizmittel die Funktion der vasomotorischen und Atmungscentren zu erhalten. Dazu verwendet man, wie bei anderen narkotischen Vergiftungen, sensible Reize (Hautreizmittel), subcutane Injektion von löslichen Coffeinpräparaten, von Campher sowie von Atropin.

Chronische Vergiftung. Die chronische Chloralvergiftung zeigt die verschiedensten Anomalien insbesondere auf dem Gebiete der Verdauungsorgane, vasomotorische sowie psychische Störungen; ferner sind Hauterkrankungen sehr häufig. Die Gewöhnung erinnert an den chronischen Morphinismus. In derartigen Fällen kommt es bei der Entziehung zu Angstzuständen und Schlaflosigkeit.

Die anderen Mittel der Gruppe. Die Nachteile des Chloralhydrats veranlaßten bald ähnlich wirkende Ersatzmittel aufzusuchen, und die Zahl der eingeführten sowie der wirklich auch zurzeit in vielfacher Anwendung stehenden Schlafmittel aus der Alkohol- und Chloroformgruppe ist eine recht große geworden. Dennoch entspricht keines der Hypnotica allen Anforderungen zugleich; bei dem einen stören der unangenehme Geschmack und Geruch (Paraldehyd), bei anderen ungünstige Verhältnisse der Aufnahme und Ausscheidung (Sulfonal); bei den einen wird eine oft wiederholte

[1] *Harnack* u. *Remertz,* Fortschr. d. Med. 1893, Bd. 11, Nr. 7.

Darreichung durch den leichten Eintritt von Angewöhnung (Amylenhydrat), bei den anderen durch gefährliche Nebenwirkungen ausgeschlossen, die bei dauernder Anwendung eintreten. Anderseits begründen auch die verschiedenen Formen der Schlafstörung und die wechselnde individuelle Empfänglichkeit für die einzelnen Mittel das Bedürfnis der Praxis nach zahlreichen Hypnoticis; die Nebenwirkungen der einzelnen Mittel fallen je nach den verschiedenen Krankheitszuständen leichter oder schwerer ins Gewicht. Auch machen die Nachteile der dauernden Anwendung eines Mittels die Abwechslung notwendig.

Überblickt man die Reihe der Hypnotica, die dem Chloralhydrat gefolgt ist, so ergibt sich die empirische Regel, daß die halogenfreien Verbindungen im allgemeinen weit weniger auf Herz und Gefäße einwirken als die halogenhaltigen. Diese Erfahrung entspricht den Beobachtungen, die man bisher auch bei den Inhalationsanaestheticis gemacht hat. Der Abstand der schlafmachenden Gaben von jenen, welche schon Respirations- und Circulationsstörungen hervorrufen, ist im allgemeinen bei den halogenfreien Schlafmitteln ein größerer.

Ersatzmittel des Chloralhydrats, welche das Molekül dieses ungemein reaktionsfähigen Körpers in einer Verbindung enthalten, aus der das Chloral im Organismus wieder abgespalten wird, können nach dem Gesagten keine prinzipiellen Vorteile vor dem Chloralhydrat selbst voraushaben.

Dies gilt auch von dem offizinellen Chloralamid, Chloralum formamidatum, das durch die Vereinigung wasserfreien Chlorals mit Formamid entsteht. $CCl_3\ CHO + H \cdot CONH_2 = CCl_3\ CH\ (OH)\ NH \cdot CHO$. Das Chloralformamid stellt Krystalle dar, die in Wasser (1 : 20) viel schwerer als Chloralhydrat löslich sind und nicht ätzend, sondern schwach bitter schmecken. Das Fehlen von Reizwirkungen im Magen und der wenig ausgesprochene Geschmack sind die Vorteile, die es vor dem Chloralhydrat voraus hat. Die schlafmachende Dosis ist 1½fach so groß wie bei Chloralhydrat, 1·5—3·0 *g* (4·0 ! pro dosi). Der Schlaf tritt eine halbe bis zwei Stunden nach der Einnahme ein. *Chloralamid.*

Unter dem Namen „Dormiol" ist eine Verbindung von Chloral mit dem Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat) empfohlen worden (*Fuchs* u. *Koch*[1]). Dieses Amylenchloral ist eine wasserhelle, ölige, campherartig riechende Flüssigkeit. Es wird in Gelatinekapseln zu 0·5 *g* verabreicht. 0·5—1·5 *g* bewirken nach einer halben bis einer Stunde Schlaf ohne üble Nebenwirkungen (*Peters*[2]). *Amylenchloral.*

Ein neueres chlorhaltiges Schlafmittel ist ferner Trichlorisopropylalkohol oder Isopral (*Impens*[3]). Das Präparat ist leicht löslich und gut resorbierbar. 0·5—1·0 *g* wirken in ¼—½ Stunde schlafmachend (*Urstein*[4]). Wenn die Giftwirkung auf das Herz auch gering ist, so tritt doch auch bei diesem halogenhaltigen Hypnoticum im Tierexperiment Blutdrucksenkung ein; bei Herz- und Gefäßerkrankungen ist also Vorsicht geboten. *Isopral.*

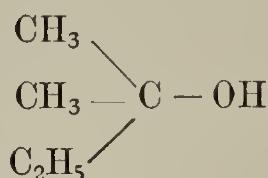
Ein von Nebenwirkungen auf andere Organfunktionen wirklich freies Schlafmittel der Gruppe ist der Paraldehyd, von *Cervello*[5] 1883 empfohlen. Der Paraldehyd ist das Polymerisationsprodukt des gewöhnlichen Aldehyds $CH_3 \cdot COH$, von dem drei Moleküle im Paraldehyd zu einer ringförmigen Verbindung zusammengetreten sind. *Paraldehyd.*

---

[1] *Fuchs* u. *Koch*, Münchner med. Wochenschr. 1898, Nr. 37.
[2] Vgl. *Peters*, Münchner med. Wochenschr. 1900, Nr. 14.
[3] *Impens*, Therap. Monatsh. 1903, S. 469 u. 533.
[4] Vgl. *Urstein*, Therapie d. Gegenwart 1904, S. 64.
[5] *Cervello*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 16, S. 265.

Klare, farblose, leicht entzündliche Flüssigkeit von eigentümlich unangenehmem Geruche und brennendem Geschmack. In Wasser ist Paraldehyd genügend leicht löslich (1 : 8) und leicht resorbierbar, so daß der Eintritt des Schlafes schon kurze Zeit (10—15 Min.) nach der Aufnahme erfolgt. Er wirkt stark narkotisch, ohne dabei Respiration und Circulation oder den Stoffwechsel schädlich zu beeinflussen. Zur Wirkung bei essentieller Schlaflosigkeit genügt meist die Gabe von 3·0 *g* und selbst bei einer lange fortgesetzten Anwendung dieser Dosis entstehen keinerlei Gefahren und unangenehme Nebenwirkungen. In schweren Fällen von Agrypnie müssen die Gaben auf 4·0—6·0 gesteigert werden (5·0! pro dosi); doch werden auch weit größere Gaben (selbst 30—60 *g*) ohne Schaden ertragen (*Bumke*[1]). Nach manchen Beobachtern soll nach Paraldehyd ähnlich wie nach Alkohol rasch Gewöhnung eintreten, doch ist dies durchaus nicht immer der Fall (*Bumke*[2]). Der einzige Nachteil dieses relativ unschädlichen und wirksamen Schlafmittels besteht in seinem unangenehmen scharfen Geschmack, der sich am besten durch Rotwein oder Tee decken läßt, sowie in dem fuselähnlichen Geruch des Mittels, der sich infolge der unveränderten und langsamen Ausscheidung durch die Lungen noch am folgenden Tage in der Atmungsluft geltend macht.

Amylenhydrat. Das Amylenhydrat (Amylenum hydratum) ist Dimethyläthylcarbinol, der tertiäre Alkohol der Amylreihe



Eine farblose, ölige und in Wasser ziemlich leicht (1 : 8) lösliche Flüssigkeit von ähnlich unangenehmem Geruche wie Paraldehyd. Bezüglich der Intensität seiner hypnotischen Wirkung steht das Amylenhydrat zwischen Chloralhydrat und Paraldehyd (1·0 *g* Chloralhydrat = 2·0 Amylenhydrat = 3·0 Paraldehyd). Wie die Verbindungen der Amylreihe, die sog. Fuselöle, im allgemeinen stärker auf das Centralnervensystem wirken als z. B. der Äthylalkohol, so treten auch bei Amylenhydrat die Nebenwirkungen auf Respiration und Circulation stärker hervor als beim Paraldehyd. Doch gilt das Amylenhydrat in dieser Richtung als weniger bedenklich als Chloral. Die gewöhnliche Gabe ist 2·0 *g* (4·0! pro dosi) in Gelatinekapseln, Lösung oder Klysma. Das Mittel hat den Nachteil, ähnlich wie der Alkohol, schon in schlafmachenden Gaben einen rauschartigen Zustand zu verursachen, indem es auch die motorischen Centren stark beeinflußt, so daß an Tieren Unruhe sowie schwere Krampfzustände in der Vergiftung eintreten (*Harnack* und *Herm. Meyer*[3]). Es stellt sich leicht Gewöhnung ein. Auch bei Hunden wurde durch tägliche Gaben die Toleranz gegen das Doppelte der anfänglich schlafmachenden Dosis innerhalb weniger Wochen erreicht (*Biberfeld*[4]).

Urethan. Das Urethan genügt allen Anforderungen in bezug auf Freisein von unangenehmen Nebenwirkungen sowie in bezug auf Löslichkeit, Geschmack und Geruch. Im Tierexperimente bewährt es sich als ein ausgezeichnetes Hypnoticum, welches die Herztätigkeit auch in stark narkotischen Gaben so gut wie gar nicht beeinflußt (*Schmiedeberg*[5]). Es ist ein unschädliches und brauchbares Schlafmittel für die Kinderpraxis, für Erwachsene aber ist die schlafmachende Wirkung des Urethans zu schwach und unsicher, so daß es sich nicht einbürgern konnte.

---

[1] Vgl. *Bumke*, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 47, S. 1958, und Monatschrift f. Psychiatr. u. Neurol., Bd. 12, woselbst vollständige Literatur.

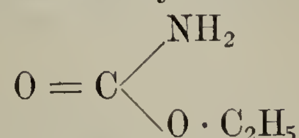
[2] Vgl. *Bumke*, a. a. O., und *Stintzing* in *Penzold-Stintzings* Handb. d. Ther. d. inn. Krankh. Bd. 5, S. 396.

[3] *Harnack* u. *Herm. Meyer*, Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 24, S. 374.

[4] *Biberfeld*, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, S. 198.

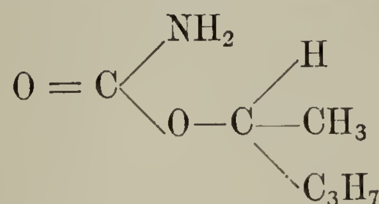
[5] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1885, Bd. 20, S. 203.

Das Urethan ist Carbaminsäureäthylester



farb- und geruchlose Krystalle von salzigem Geschmack, in Wasser leicht löslich. Bei Erwachsenen hat man Gaben von 2·0—4·0 *g* gegeben.

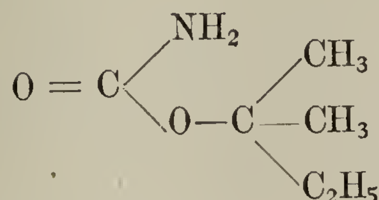
Unter dem Namen Hedonal hat *Dreser*[1] ein gleichfalls der chemischen Klasse der Urethane angehöriges Hypnoticum empfohlen, das an Stelle der Äthylgruppe in der Carbaminsäure das Radikal des Methylpropylcarbinols enthält: *Hedonal.*



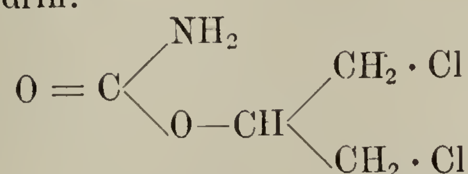
Es stellt farblose Krystalle von pfefferminzartigem, etwas unangenehmem Geschmack dar, die in Wasser schwer löslich sind. In Gaben von 1·0—2·0 *g* erzeugt das Hedonal eine weit stärkere Schlafwirkung als das Äthylurethan (man gibt es am besten in Oblaten als Pulver). Die Wirkung des Hedonals wird von einzelnen Autoren gerühmt, scheint aber nach *E. Müller* auch in Fällen von leichter Schlaflosigkeit unzuverlässig zu sein und bei höheren Gaben häufig zu versagen. Gefährliche Nebenwirkungen entfaltet es nicht. Mitunter stört den Schlaf eine starke Polyurie, die das Mittel hervorruft. Auch scheint an Hedonal sowie an Urethan leicht Gewöhnung einzutreten (*E. Müller*[2]).

Neuerdings sind zwei weitere Carbaminsäureester als Schlafmittel empfohlen worden: das Aponal und das Aleudrin.

Das Aponal: *Aponal.*



steht, wie ersichtlich, dem Hedonal chemisch nahe und ist der Carbaminsäureester des tertiären Amylalkohols (des Amylenhydrats). Das schwer lösliche campherartig riechende Krystallpulver ist in Einzelgaben von 1·0—2·0 *g* mit gutem Erfolge geprüft worden[3]. Das Aleudrin: *Aleudrin.*



ist der Carbaminsäureester des Dichlorisopropylalkohols. Es ist als Sedativum in der Gabe von 0·5 *g*, als Schlafmittel zu 1·0—2·0 *g* empfohlen worden[4].

Der chemischen Gruppe der Disulfone sind das Sulfonal und Trional entnommen. Die Wirkung dieser Substanzen wurde von *Baumann* und *Kast*[5] bei Gelegenheit physiologischer Versuche entdeckt, und zunächst das Sulfonal 1888 in die Therapie eingeführt. Das Sulfonal ist Diäthylsulfondimethylmethan $(CH_3)_2 = C = (SO_2C_2H_5)_2$ und bildet farblose und geschmacklose, in kaltem Wasser kaum (1:500) *Sulfonal.*

---

[1] *Dreser*, Versamml. d. Naturforscher und Ärzte 1899.

[2] Vgl. *E. Müller*, Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 10, S. 383, woselbst ausführl. Literaturzusammenstellung.

[3] *Huber*, Medizinische Klinik 1911, Nr. 32.

[4] *Maaß*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, und Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 26; vgl. auch *Happich*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 34.

[5] *Kast*, Berl. klin. Wochenschr. und Therapeutische Monatshefte 1888; *Baumann* u. *Kast*, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1890, Bd. 14.

lösliche Krystalle. Es erzeugt in der Gabe von 1·0—2·0 *g* (2·0 *g*! pro dosi, 4·0 *g*! pro die) bei der Darreichung als Pulver mit genügender Menge von warmer Flüssigkeit nach 1—2 Stunden Schlaf. Die Wirkung tritt infolge der Schwerlöslichkeit nicht bloß langsamer ein als bei anderen Schlafmitteln, sondern hält auch lange an. Es ist dies die Folge ungünstiger Zersetzungs- und Ausscheidungsbedingungen. Im Harn bleibt das Sulfonal 3—4 Tage lang nachweisbar[1]. Daraus erklärt sich die protrahierte Wirkung. Nach dem Erwachen besteht häufig leichtes Schwindelgefühl, oft macht sich noch am folgenden Tage Schläfrigkeit geltend. Wirksamer noch als das Sulfonal sind Trional und Tetronal, die analogen Verbindungen, in welche an Stelle einer, resp. beider Methylgruppen am Kohlenstoff des Sulfonals Äthylgruppen eingeführt sind.

Trional.

Das Trional, das dementsprechend als Diäthylsulfonmethyläthylmethan zu bezeichnen ist (im deutschen Arzneibuch Methylsulfonal genannt), wird jetzt von den meisten Beobachtern dem Sulfonal vorgezogen, weil es löslicher ist als dieses, den Schlaf infolgedessen rascher herbeiführt und auch günstigere Zersetzungs- und Ausscheidungsverhältnisse darbietet (*Morro*[1]). Gaben von 1·0—1·5 *g* rufen schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde Schlaf hervor (2·0 *g*! pro dosi, 4·0 *g*! pro die).

Nebenwirkungen von Sulfonal und Trional.

Sulfonal und Trional haben in erlaubten Gaben keinen schädlichen Einfluß auf Kreislauf, Atmung und Verdauungsapparat. Nach großen Dosen oder nach anhaltendem Gebrauch kleiner Gaben treten aber Vergiftungserscheinungen auf, die sich vor allem auf den Verdauungsapparat und den Stoffwechsel sowie auf das Centralnervensystem beziehen. Einmalige Gaben rufen derartige Vergiftungserscheinungen nur bei einer sehr bedeutenden Überschreitung der gewöhnlichen Dosis hervor; dies gilt besonders für das relativ ungiftigere Trional[2].

Trional bringt wie Sulfonal oft noch in der zweiten Nacht guten Schlaf; diese Nachwirkung beweist, daß eine gewisse Menge des Mittels noch nach 24 Stunden in wirksamer Form im Organismus vorhanden ist. Man kann dies durch Anwendung kleiner Gaben zu dauernder Beruhigung ausnützen[3]. Auch die Gefahren liegen in der langen Nachwirkung. Dem schwerer zersetzbaren Sulfonal ist die Gefahr der Kumulierung noch in höherem Grade eigen, und auf eine zu lange fortgesetzte Anwendung beider Mittel ist die Mehrzahl der zahlreichen Vergiftungen zu beziehen, die man früher bei unvorsichtiger Anwendung, besonders von Sulfonal, häufig beobachtet hat[4].

Kast[5] hat die Regel aufgestellt, bei Männern die Gaben von Sulfonal nicht über 2·0 *g* und bei Frauen, die der Vergiftung, wie alle Statistiken beweisen, weit leichter unterliegen, nicht über 1·0 *g* zu steigern und bei längerem Gebrauch immer Pausen von einem bis

---

[1] Vgl. *Morro*, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 34 und 46, und *v. Mering*, Therap. Monatsh. 1896, S. 421.

[2] Vgl. die angeführten Fälle bei *Kobert*, Lehrb. d. Intoxikationen, 2. Aufl. Stuttgart 1906.

[3] *Homburger*, Medizinische Klinik 1907, Nr. 44.

[4] Vgl. darüber die Zusammenstellungen von *Friedländer*, Therap. Monatsh. 1894, S. 183 u. 370, und *v. Taylor* u. *Sail*, Neurol. Zentralbl. 1901, Nr. 11, S. 516. Referat.

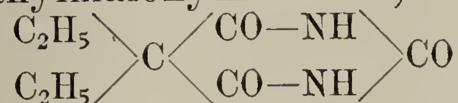
[5] *Kast*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 31, S. 69.

mehreren Tagen in der Darreichung eintreten zu lassen. Auch vom Trional gilt wohl, daß die Gaben niemals täglich einander folgen und daß sie 1·25 *g* nicht übersteigen sollen.

Sulfonal- und Trional-vergiftung. Die Symptome der Sulfonal- und Trionalvergiftung bestehen in anhaltender Benommenheit, Ataxie, Obstipation, Erbrechen und Magenschmerzen sowie in Reizerscheinungen von seiten der Niere, Albuminurie und Nephritis. In den meisten Fällen kommt es auch zur Bildung eines eigenartigen Harnporphyrins, das sich spektroskopisch dem aus einer tiefgreifenden Zersetzung des Blutfarbstoffes hervorgehenden Hämatoporphyrin sehr ähnlich verhält[1], aber mit ihm nicht identisch zu sein scheint[2]. Die dadurch bedingte Rotfärbung des Harns ist zwar kein konstantes, aber ein sehr häufiges Symptom der Sulfonal- sowie auch der Trionalvergiftung. Da dieses Symptom schon frühzeitig eintritt, so kann es als Warnungssignal dienen, und eine regelmäßige Untersuchung des Harns ist deshalb bei jedem fortdauernden Gebrauche der Disulfone geboten. In die Entstehung der Hämatoporphyrinurie fehlt uns noch jeder nähere Einblick; experimentell läßt sie sich nicht an Hunden, wohl aber an Kaninchen erzeugen[3].

Veronal. Die ausgedehnteste Anwendung als Schlafmittel findet derzeit das Veronal, die Diäthylbarbitursäure. Es wurde von *E. Fischer* und *v. Mering*[4] 1903 in die Therapie eingeführt.

Das Veronal, Diäthylmalonylharnstoff,



ist ein schwach bitter schmeckendes, in Wasser schwer lösliches Krystallpulver. Die mittlere schlafmachende Dosis beträgt 0·5 *g*, bei Frauen genügen manchmal schon Gaben von 0·25—0·3 *g* (0·75 *g*! pro dosi und 1·5 *g*! pro die). Nach solchen Gaben tritt gewöhnlich nach einer halben bis einer Stunde Schlaf ein, doch bestehen gerade in bezug auf den zeitlichen Eintritt der Wirkung große individuelle Schwankungen. Das Veronal ist ein sicheres und bei nicht allzu häufiger Wiederholung erlaubter Gaben ein ungefährliches Hypnoticum

Das Mononatriumsalz der Diäthylbarbitursäure (Veronalnatrium oder Medinal) ist in Wasser besser löslich und wird deshalb für einzelne Arzneiformen dem Veronal vorgezogen.

Nebenwirkungen auf Herz und Atmung kommen kaum zur Beobachtung, sondern höchstens unerwünschte Erscheinungen, wie Schwindel, Brechneigung und allzu lang dauernde Schläfrigkeit am folgenden Tage. Diese protrahierte Wirkung hängt mit der langsamen Ausscheidung des Veronals zusammen[5]. Es bleibt im Stoffwechsel größtenteils unverändert. Nach subcutaner Anwendung von Veronalnatrium erscheinen von kleinen Gaben im Tierversuch etwa 90% im Harn wieder, aber die Ausscheidungsgröße sinkt nach großen Gaben

---

[1] *Salkowski*, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1891, Bd. 15, S. 286; *Hammarsten*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 3, S. 319.

[2] *Ellinger* u. *Rießer*, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1916, Bd. 98, S. 1. Über Porphyrinurie vgl. *Hans Fischer*, ebenda 1915, Bd. 95, S. 34 u. 1916, Bd. 97, S. 109 u. 148.

[3] *Neubauer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 456.

[4] *E. Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1903, S. 97, u. Med. Klinik 1905, Nr. 52, S. 1327.

[5] Vgl. darüber *E. Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1904, sowie *Aug. Hoffmann*, Inaug.-Diss., Gießen 1906.

bis auf 40—50% herab und nimmt auch bei fortgesetzter Zufuhr nicht zu (*Bachem*[1]). Deshalb ist es nicht zu verwundern, daß das Mittel unter Umständen kumulativ wirken kann. Es sind schon mehrere Fälle von tagelang anhaltender Schläfrigkeit und Benommenheit beobachtet worden.

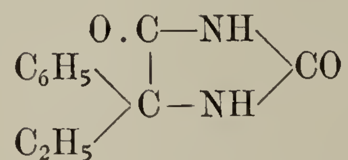
Die tödliche Gabe für den Menschen beginnt bei etwa 4·5 *g* bis 5·0 *g* und die Vergiftung ist durch tiefe Bewußtlosigkeit bei relativ guter Atmung und Herzaktion, durch völliges Erlöschen der Cornealreflexe bei erhaltener Lichtreaktion der kaum verengten Pupillen charakterisiert[2]. Nur bei den schwersten Fällen kommt es, ähnlich wie bei der akuten Morphiumvergiftung, zu Miosis und Pupillenstarre. Für die Therapie der Vergiftung kommt die Gegenwirkung des Coffeins und anderer centraler Erregungsmittel in Betracht. Im Tierexperimente hat sich besonders Essigäther zur Verbesserung der Atmung bei Veronalvergiftung bewährt[3].

Codeonal. Neuerdings kommt auch die krystallinische Verbindung der Diäthylbarbitursäure mit Kodein in den Handel, u. zw. in Kombination mit einem Zusatz von Veronalnatrium (*Bachem*, *Gaupp*[4]) unter dem Namen Codeonal. Die übliche Einzeldosis von 0·34 *g* (2 Tabletten) entspricht 0·036 *g* Kodein und 0·3 *g* Veronalnatrium.

Proponal. Die Dipropylbarbitursäure, das Proponal[5], wirkt rascher und stärker als Veronal, doch besitzt das Mittel keine besonderen Vorzüge vor Veronal. Die Dibrompropyldiäthylbarbitursäure, bitter schmeckende in Wasser schwer lösliche Krystalle, wird unter dem Namen Diogenal zu 1·0—2·0 *g* als Schlafmittel empfohlen[6].

Luminal. Dial. In den letzten Jahren haben sich zwei neue Glieder dieser Reihe, das Luminal und das Dial gut bewährt. Sie wirken schon in geringerer Dosis als Veronal. Das Luminal[7] unterscheidet sich vom Veronal durch den Ersatz eines Äthyls durch die Phenylgruppe. Die Phenyläthylbarbitursäure ist in Wasser kaum löslich, leicht dagegen in verdünnten Alkalien, so daß Luminalsalze auch zu subcutaner Injektion Verwendung finden können. (Luminalnatrium mit 90% Luminal.) Die Wirkung des Mittels und die notwendige Gabengröße schwanken individuell zwischen 0·1 *g* und 0·4 *g*, es entsprechen 0·2 bis 0·3 *g* Luminal etwa 0·5 *g* Veronal (vgl. *Rosenfeld*[7]). Im übrigen verhält es sich in bezug auf Eintritt des Schlafes und Wirkungsdauer ähnlich dem Veronal. Das Dial ist Diallylbarbitursäure: es wird als Schlafmittel zu 0·1—0·3 *g*, als Sedativum in kleineren Gaben empfohlen; über wesentliche Nebenwirkungen wird nicht berichtet[8].

Das neueste Schlafmittel ist Phenyläthylhydantoin



[1] *Bachem*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 228.

[2] Über die Analyse der Veronalvergiftung, vgl. *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66.

[3] Vgl. *K. Tholl*, Inaug.-Diss., Bonn 1912.

[4] *Bachem*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 6; *Gaupp*, ebenda 1912, Nr. 7.

[5] *E. Fischer* u. *v. Mering*, Med. Klinik 1905, S. 52; *Römheld*, Therapie d. Gegenw. 1906, S. 190; *Ziehen*, Deutsche med. Wochenschr. 1908.

[6] *Heinz*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 47; *Mörchen*, ebenda Nr. 48.

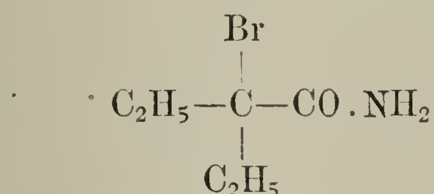
[7] *Impens*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 945; *Raecke*, Med. Klinik 1912, S. 865; *Wetzel*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 937; *Rosenfeld*, Therapie d. Gegenw. 1912, August. u. a.

[8] Vgl. *Juliusberger*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 643; *Hirschfeld*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1221 u. a.

oder Nirvanol[1]. Es ist fast geschmacklos, in Wasser sehr schwer löslich, das Natriumsalz aber löst sich leicht in Wasser. Es steht nach Konstitution und Wirkungstypus dem Luminal am nächsten. Es werden Gaben von 0·25—0·5 *g* bis 1·0 *g* mit heißer Flüssigkeit gegeben. *W. Straub* fand in Tierversuchen das Natriumsalz des Phenyläthylhydantoins von ähnlicher narkotischer Wirkungsstärke wie Luminalnatrium, aber von wesentlich geringerer Toxizität. Nach großen Dosen wurde tiefe Narkose ohne Schädigung von Herz- und Gefäßinnervation erreicht. *Nirvanol.*

Milde Schlafmittel sind die auch chemisch einander nahestehenden Neuronal, Bromural und Adalin. *Neuronal.*

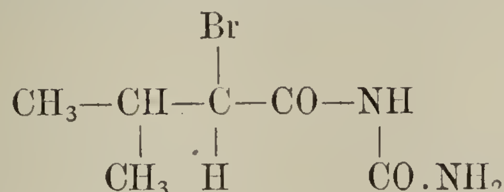
Das Neuronal ist Bromdiäthylacetamid:



(*Fuchs* und *E. Schultze*[2]). Es ist ein in Wasser schwer lösliches Pulver von brennendem Geschmack, das in Gaben von 0·5—1·0 *g* wirksam ist. Bisher ist von bedenklichen Nebenwirkungen oder Kumulierung nichts berichtet worden[2].

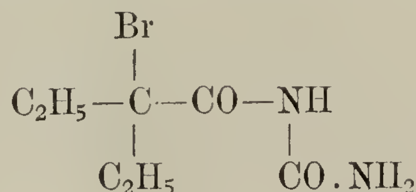
Sehr viel gebraucht werden als schwache Hypnotica und gute Sedativa von rasch eintretender und milder Wirkung das Bromural und Adalin. *Bromural.*

Bromural ist Bromisovalerianylharnstoff:



Das Mittel wirkt in Gaben von 0·6—1·0 *g* (in Tabletten) (*Krieger* und *v. d. Velden*[3]). Im Tierexperiment läßt sich durch große Gaben volle Narkose mit vertiefter und verlangsamter Atmung ohne Beeinträchtigung des Kreislaufs hervorrufen (*v. d. Eeckhout*[4]).

Nach Zusammensetzung und Wirkung steht dem Bromural das Adalin ganz nahe: der Bromdiäthylacetylharnstoff, *Adalin.*



ein fast unlösliches, geruch- und geschmackloses Pulver. Es hat sich

[1] *Piotrowski*, Münchner med. Wochenschr. 1916, S. 1512; *Wernecke*, Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 1193; *Curschmann*, Therap. Monatsh. 1918, S. 53.

[2] *Fuchs* u. *E. Schultze*, Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 25; *Bleibtreu*, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 50; *K. Schultze*, Therapie d. Gegenw. 1905, S. 14; *Bumke*, Med. Klinik 1906, S. 27 u. a.

[3] *Krieger* u. *v. d. Velden*, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 6; *W. Erb*, Therapie d. Gegenw. 1907, S. 6.

[4] *v. d. Eeckhout*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 338; *Sollmann* u. *Hatscher*, Allgem. med. Zentralztg. 1908, S. 582.

zu 0·25—0·5 *g* als Sedativum und in der Gabe von 0·5—1·0 *g* als gutes und unschädliches Schlafmittel bewährt[1].

Bromural und Adalin wirken als unzersetzte Moleküle. Das Brom ist in ihnen fest gebunden und verstärkt die hypnotische Wirkung des ganzen Moleküls. Zwar findet auch eine Abspaltung von Bromid statt, sie ist aber zu geringfügig, als daß von einer Bromwirkung neben der typischen Wirkung des eigentlichen Schlafmittels die Rede sein könnte[2].

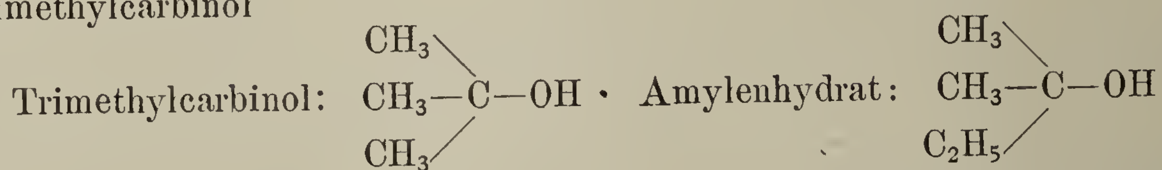
Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung.

Wir haben hier nur diejenigen Substanzen der Alkoholgruppe besprochen, welche als Anaesthetica oder Hypnotica ausgedehntere Anwendung finden. Viel größer ist die Zahl von überhaupt wirksamen Verbindungen der Fettreihe, und man hat sich begreiflicherweise vielfach bestrebt, die Beziehungen ausfindig zu machen, welche zwischen der Konstitution dieser Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Sulfone, Ester u. s. w. und ihrer Wirkung bestehen. In der Tat hat sich eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten ergeben, auf Grund deren es möglich war, bei der Suche nach neuen wirksamen Verbindungen zutreffende Analogieschlüsse zu machen.

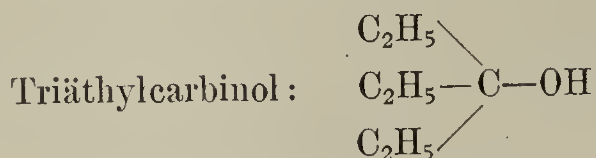
Kohlenstoffbindung.

Im allgemeinen sind die Verbindungen der Alkylgruppen mit tertiär oder quartär gebundenen Kohlenstoffatomen stärker wirksam als die analogen Verbindungen, welche den Kohlenstoff nur mit einem oder mit zwei anderen C-Atomen verbunden enthalten. Deshalb wirken primäre Alkohole weniger narkotisch als sekundäre und diese weniger als tertiäre (*v. Mering* u. *Schneegans*[3]). Im allgemeinen gilt ferner die Regel, daß an den C gekuppelte Äthylgruppen den Verbindungen stärker narkotische Eigenschaften verleihen als Methylgruppen an der gleichen Stelle. So ist z. B. der Äthylalkohol stärker narkotisch als der Methylalkohol. In der Reihe der tertiären Alkohole haben *v. Mering* und *Schneegans* gefunden, daß das Trimethylcarbinol

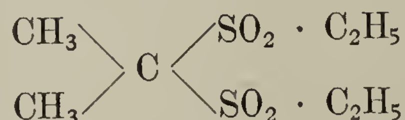
Rolle der Äthylgruppen.



erst in einer Dosis von 4·0 *g* am Kaninchen schlaferregend wirkt, das Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat) nach 2·0 *g*; Triäthylcarbinol



noch stärker, schon nach 1·0 *g*. Eine ähnliche Abhängigkeit der Narkosestärke von der Anzahl der im Molekül enthaltenen Äthylgruppen haben *Baumann* und *Kast*[4] in der Sulfonreihe festgestellt, in welcher die Kuppelung der Alkylradikale an die mit dem quartären C verbundenen SO_2-Gruppen der direkten Kuppelung an den C gleichwertig zu sein scheint. Das Sulfonal, welches die Äthylgruppen am Sulfonrest enthält,



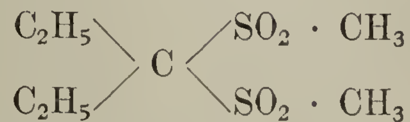
[1] *Impens, Fleischmann, Finkh,* Med. Klinik 1910, Nr. 47; *Traugott,* Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 3; *Gudden,* Münchner med. Wochenschr. 1912, S. 83 u. a.

[2] *Takeda,* Archiv. internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1911, Bd. 21, S. 203, u. *Kisan,* ebenda 1912, Bd. 22, S. 231.

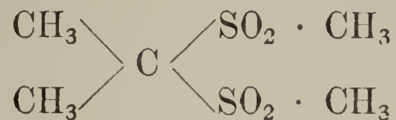
[3] *v. Mering* u. *Schneegans,* Therap. Monatsh. 1892, S. 327.

[4] *Baumann* u. *Kast,* Ztschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 14, S. 52, vgl. auch *Hildebrandt,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 90.

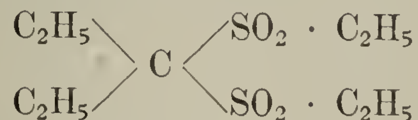
wirkt deshalb ungefähr gleich stark wie das Dimethylsulfondiäthylmethan



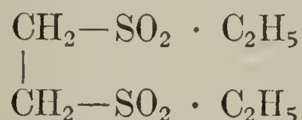
Die analoge Verbindung, welche nur Methylgruppen enthält, das Dimethylsulfondimethylmethan



ist unwirksam, die mit 3 Äthylgruppen dagegen, das Trional, ist als Schlafmittel schon in kleinerer Gabe brauchbar als das Sulfonal, und die Verbindung mit 4 Äthylgruppen, Diäthylsulfondiäthylmethan,



das Tetronal, wirkt noch stärker. Diese Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der Zahl der Äthylgruppen gilt jedoch nur für eine bestimmte Anordnung im Molekül, die z. B. beim Sulfonal vorliegt. Schon in solchen Disulfonen, bei welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, wie z. B. im Äthylendiäthylsulfon



erweisen sich die Äthylgruppen nicht mehr als wirksam (*Baumann* und *Kast*[1]).

Die Regel hat also nur bedingte Gültigkeit, und der Eintritt anderer Atomgruppierungen ins Molekül beeinträchtigt die Bedeutung der Äthylgruppen oder hebt sie auf. Dennoch hat der Analogieschluß, welcher der Bindung von Äthylgruppen an ein tertiäres oder quartäres C-Atom besonders starke Wirksamkeit zuschreibt, den Weg, z. B. zur Synthese des Veronals, gewiesen (*Fischer* und *v. Mering*[2]).

Bedeutung der Halogensubstitution

Ferner steigert die Einführung von Halogenatomen bei direkter Bindung an C die narkotische Wirkungsstärke an und für sich wirksamer Moleküle. So ist die narkotische Wirkung des einfachsten Kohlenwasserstoffs, des Methans CH_4 fraglich; mit dem sukzessiven Ersatz der Wasserstoffe durch Chlor steigt die Wirkung, Chloroform $CHCl_3$ ist stärker wirksam als Methylchlorid CH_3Cl und als Dichlormethan CH_2Cl_2. Der Eintritt von Chloratomen pflegt aber auch die toxischen Nebenwirkungen auf Herz und Gefäßcentren zu bedingen, worauf wir schon beim Vergleich des Äthers mit dem Chloroform, des Alkohols und der chlorfreien Ersatzmittel des Chloralhydrats mit diesem hingewiesen haben. Überhaupt geht aus dem Studium dieser Verhältnisse hervor, daß nicht allein der Grad der narkotischen Wirkungen, sondern auch der Wirkungscharakter durch den Eintritt der Chloratome verändert werden kann (*Kionka*[3]). Der Eintritt eines weiteren Chloratoms in das Chloroform macht z. B. das Tetrachlormethan CCl_4 zu einem krampferregenden Gift (*v. Ley*[4]).

Der verstärkende Einfluß der Halogeneinführung ist auch bei der Bromsubstitution nachweisbar (*Fuchs* und *Schultze* und *v. d. Eeckhout*[5]).

Die narkotische Wirkung der Trichloressigsäure ist im Vergleiche zum zugehörigen Aldehyd, dem Chloral, sehr gering; dies mag als Beispiel für die allgemeine Regel gelten, daß die Einführung der Säuregruppen die Wirksamkeit der Atomgruppierungen abschwächt oder aufhebt.

---

[1] *Baumann* u. *Kast*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 14, S. 52, vgl. auch *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 90.
[2] *Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1903.
[3] *Kionka*, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. Bd. 7, S. 476.
[4] *v. Ley*, Inaug.-Diss. Straßburg 1889.
[5] *Fuchs* u. *Schultze*, Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 25; *v. d. Eeckhout*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 1907, Bd. 57, S. 338.

Veränderungen der Konstitution verändern die Eigenschaften der Verbindungen.

Das Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung in der Alkoholgruppe hat demnach zu dem Ergebnis geführt, daß der Eintritt gewisser Atome und Atomgruppen in bestimmte wirksame Komplexe eine Verstärkung oder Abschwächung zur Folge hat. Es fehlt aber die Einsicht, warum sich z. B. die Äthylgruppen nur bei ihrem Eintritt in eine bestimmte Konfiguration, aber nicht in anders konfigurierte Moleküle als wirksam erweisen. Daß die Äthylgruppen nicht als solche zur Wirkung gelangen, steht jedenfalls fest, denn die Verbindungen, deren Wirksamkeit man auf Äthylgruppen zurückführt, wie z. B. die Disulfone (*Diehl*[1]) oder der Äthylalkohol, wirken sicher nicht erst nach ihrer Zersetzung. Wenn dennoch die Anzahl der Äthyle im Moleküle den Grad der Wirksamkeit unter Umständen bedingt, so ist der Zusammenhang nur so zu verstehen, daß der Eintritt der Äthylgruppen oder der Halogene etc. gewisse chemische oder physikalische Eigenschaften des ganzen Moleküls verändert, von denen die Narkose abhängt[2].

Antwort auf die Frage, welches diese die Narkose bedingenden Eigenschaften und warum sie es sind, gibt die von *Hans H. Meyer*[3] und von *E. Overton*[4] begründete

Theorie der Narkose.

Die Grundlage dieser Theorie bilden die folgenden experimentell gewonnenen Sätze:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind, in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotica muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. i. hauptsächlich Wasser anderseits, mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Nach diesen Sätzen ist also die Fettlöslichkeit eine Hauptbedingung der narkotischen Wirkung.

---

[1] *Diehl,* Inaug.-Diss. Marburg 1894.

[2] Ein instruktives Beispiel für diese Verhältnisse bieten auch die Halogensubstitutionsprodukte des Isovalerianylharnstoffs. Am Kaltblüter wirken sowohl das Chlor- und Brom- als auch das Jodsubstitutionsprodukt weit stärker als die halogenfreie Verbindung. Da aber nur der gechlorte und gebromte Körper das Halogen in genügend fester Verbindung enthält, das Jodprodukt sich aber bei der Temperatur des Warmblüters zersetzt und rasch Jod abspaltet, so verhält sich die letztere Verbindung am Warmblüter verschieden von den anderen: sie wirkt bei der höheren Körpertemperatur nicht stärker als die halogenfreie Muttersubstanz (*v. d. Eeckhout,* a. a. O.). Das Halogen im Molekül verstärkt demnach die Wirkung nur so lange, als es die Eigenschaften des gesamten Atomkomplexes beeinflussen kann.

[3] *Hans H. Meyer*, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

[4] *E. Overton,* Studien über die Narkose. Jena 1901.

Schon *v. Bibra* und *Harleß*[1] haben 1847, kurz nach der Entdeckung der Äther- und Chloroformwirkung, die Narkose aus der Eigenschaft, Fett zu lösen, erklärt; sie glaubten auf Grund quantitativer Bestimmungen des Fettgehaltes von Hirn und Leber normaler und narkotisierter Tiere gefunden zu haben, daß die Anaesthetica aus dem Gehirn „Nervenfett" herauslösen und fortführen: diese Hirnentfettung bilde den Grund der Narkose, die aber nebenbei auch dadurch eingeleitet werde, daß „durch den in die Nervenröhren eindringenden Äther das Fett in ein anderes Verhältnis zu dem Eiweiß und Wasser gesetzt werde, mit dem es im normalen Zustande verbunden ist".

Von einem Herauslösen der fettartigen Bestandteile der Nervenzellen kann aber gar nicht die Rede sein; damit wäre die charakteristische Wiederherstellung der Funktion nach dem Aufhören der Narkose unvereinbar.

Hermann[2] studierte die hämolytische Wirkung von Äther und Chloroform u. s. w. und erklärte sie aus dem Vermögen der Anaesthetica, das Lecithin in den roten Blutkörperchen zu lösen. Er stellte diesen Prozeß in Parallele mit der Narkose des lecithinreichen Centralnervensystems.

In den erwähnten Hypothesen ist der richtige Kern enthalten, die narkotische Wirkung der Substanzen aus ihrer gemeinsamen Eigenschaft, der Lösungsaffinität zu Fetten, zu erklären. Da alle lebenden tierischen und pflanzlichen Zellen wasserdurchtränkt sind, so muß notwendig ein Stoff, der in die Zelle dringen soll, auch selbst wasserlöslich sein; in Wasser ganz unlösliche Körper, wie ungespaltene Fette oder Paraffin, dringen nicht in das tierische Zellprotoplasma ein.

Dasselbe gilt auch für Pflanzenzellen: Penicilium glaucum kann in einer Nährlösung, die als einzigen organischen Stoff einen in Wasser ganz unlöslichen indifferenten Körper (wie Paraffin) enthält, weder gedeihen, noch vergiftet werden; ist der Körper in Wasser und in Fett löslich, so kann er je nach seiner Konzentration wachstumfördernd oder vergiftend wirken; ist er aber in Fett ganz unlöslich, so ist er auch ungiftig[3].

Die Lösungsaffinität zu Fetten und „Lipoiden", d. h. fettähnlichen Stoffen[4] bei gleichzeitig genügender Wasserlöslichkeit muß notwendig für die Aufnahme der Narkotica in die lipoidhaltigen Teile der Körperzellen überhaupt maßgebend sein, ähnlich wie für die fast elektive Aufnahme von „Fettfarbstoffen" durch das lipoidreiche Nervensystem, wie sie namentlich durch *P. Ehrlichs* farbenanalytische Studien bekannt geworden ist. Bestimmend aber für die quantitative Verteilung eines solchen Stoffes im Körper wird das Verhältnis seiner beiden Lösungsaffinitäten zu Fett und Wasser sein müssen, d. i. der Teilungskoeffizient: $\frac{\text{Lipoidlöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}}$; denn gegenüber einem chemisch indifferenten, in beiden Phasen löslichen Stoffe treten

[1] *v. Bibra* u. *Harleß,* Die Wirkung des Schwefeläthers etc. Erlangen 1847.
[2] *Hermann,* Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1866.
[3] *Böeseken* u. *Waterman* (Delft), Kon. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, 27. Jan. 1912.
[4] Der Name „Lipoid" ist von *Kletzinski* (Biochemie, Wien 1858) angewandt worden für die nicht glatt verseifbaren, in kochendem Alkohol und in Äther löslichen Extraktivstoffe der Zellen. *Overton* hat den zweckmäßigen Ausdruck in nahezu gleichem Sinne von neuem eingeführt. Über die Chemie der verschiedenen Lipoide vgl. *Ivar Bang,* Ergebn. d. Physiol. VI, Wiesbaden 1907.

die wässerigen und die lipoiden Körper- und Zellbestandteile nach bekanntem Verteilungsgesetz in gleichsinnigen Wettstreit der Anziehung und Bindung.

Wenn daher die narkotische Wirkung von dieser Verteilung mitbestimmt werden sollte, so kann sie nicht einseitig, weder von der Lipoidlöslichkeit, wie *v. Bibra* u. *Harleß* annahmen, noch von der Wasserlöslichkeit, wie *Ch. Richet*[1] behauptet hat, sondern nur von ihrem gegenseitigen Verhältnis, d. i. dem Teilungskoeffizienten abhängen.

Daß nun die Narkotica bei ihrer Verteilung im Organismus vornehmlich in jene Zellen übergehen und in jenen Organen gespeichert werden, in deren Organisation fettartige Stoffe vorwalten, zeigen die folgenden Tatsachen. *Pohl*[2] hat nachgewiesen, daß das Chloroform reichlicher in den roten Blutkörperchen als im Serum enthalten ist, weil die ätherlöslichen Bestandteile der Erythrocyten (Lecithin und Cholesterin) es dort festhalten. Dieselbe ungleichmäßige Verteilung zwischen Blutkörperchen und Plasma zeigt auch der Äther, das Chloralhydrat und Aceton (*Frantz, Archangelsky*[3]). Demselben Verteilungsgesetz folgt die Verteilung zwischen die einzelnen Organe. Wir geben hier die Untersuchungen von *Nicloux*[4] über die Verteilung des Chloroforms in einer Tabelle wieder.

Verteilung des Chloroforms bei der Narkose von Hunden
(nach *Nicloux*).

	Versuch I Narkosedauer 30 Minuten Prozent	Versuch II Narkosedauer 30 Minuten Prozent	Versuch III Narkosedauer 84 Minuten Prozent	Versuch IV Narkosedauer 80 Minuten Prozent
Arterienblut	—	0·070	0·064	—
Venenblut	0·0525	—	—	0·049
Großhirn	**0·059**	0·0555	0·0545	0·046
Medulla oblongata	—	**0·085**	**0·0795**	**0·075**
Rückenmark	—	**0·083**	**0·0805**	—
Leber	0·047	0·0505	0·0525	0·0485
Niere	0·0465	0·0465	0·046	0·039
Milz	0·0335	0·038	0·031	0·031
Herz	—	0·041	0·0395	0·039
Muskel	0·015	0·0215	0·0245	—
Fett: *a)* subcutan	0·049	—	0·037	0·0265
b) Netz	—	—	**0·068**	**0·0685**
c) in der Umgebung d. Niere	—	—	**0·132**	**0·0875**

Bedeutung der Lipoide für die Verteilung.

Es ist aus der Tabelle ersichtlich, daß besonders gewisse Teile des Nervensystems sowie die gut mit Blut versorgten Fettlager reicher an Chloroform sind als die anderen Organe. Und ebenso verhalten sich auch die anderen indifferenten Narkotica[5].

[1] *Ch. Richet*, C. r. Soc. Biol. 22. Juli 1893. Nach *Richet* ist ein Körper um so wirksamer, je weniger löslich in Wasser er ist.
[2] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28.
[3] *Frantz*, Inaug.-Diss. Würzburg 1895; *Archangelsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.
[4] *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.
[5] Vgl. *P. Gensler* (Zürich), Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 42.

Es tritt also insbesondere das Fettgewebe in Konkurrenz mit dem Nervensystem. In der Tat hat *Mansfeld*[1] gezeigt, daß bei abgemagerten Tieren einzelne innerlich gegebene Narkotica stärker wirken, und daß das Gehirn von Hungertieren z. B. einen fast doppelt so großen Anteil des einverleibten Chloralhydrats bindet als das gutgenährter Tiere, bei denen das Fettgewebe einen Teil des Narkoticums für sich in Anspruch nimmt. Die Bindung an dieses sowie an andere nicht giftempfindliche Gewebe, wie z. B. an die Leber, kommt aber nicht zur Wahrnehmung; eine Narkose der Leberzellen oder der roten Blutkörperchen äußert sich nicht sogleich in einer Veränderung der Funktion, und eine akute Schädigung dieser weniger giftempfindlichen Zellen tritt offenbar erst bei einer Konzentration ein, welche vom Nervensystem aus schon tödlich wirkt.

Umgekehrt ist zu erwarten, daß gleichzeitig im Mageninhalt vorhandene Fette die Narkotica daselbst festhalten und den Resorptionsvorgang verlangsamen. Wirklich entfalten Paraldehyd, Amylenhydrat und Äthylalkohol, gleichzeitig mit Fetten in den Magen von Katzen gebracht, geringere narkotische Wirkung als ohne Fettzusatz[2].

Nach dem Verteilungsgesetz muß sich bei gegebener Menge des eingeführten narkotischen Stoffes ein seinem specifischen Teilungskoeffizienten entsprechendes Konzentrationsverhältnis in den wässerigen und den lipoiden Phasen des Körpers einstellen; das heißt unter anderm, es wird von dem jeweiligen Gehalt des narkotischen Stoffes in Blut und Lymphe auch sein Gehalt in den Lipoiden (sc. im Nervengewebe) stetig abhängen; sinkt infolge von Ausscheidung durch Lunge oder Nieren, oder durch Zerstörung der Narkoticumgehalt im Blut, so muß unter Rückwanderung des Narkoticums aus den Lipoiden auch in diesen der Gehalt sinken, ganz so wie etwa ein alkoholhaltiges Fett durch Waschen mit alkoholfreiem Wasser von seinem Alkoholgehalt befreit wird. Der Vorgang ist also grundsätzlich ganz reversibel, wie es ja auch die unmittelbare Erfahrung über Eintritt und Aufhören einer Narkose lehrt.

Narkose als Folge dieser Lösungsreaktion.

Aus den bisherigen Auseinandersetzungen geht hervor, daß die Verteilung der Narkotica und ihre selektive Speicherung im Nervensystem auf der Lösungsaffinität zu den Lipoiden beruht.

Wenn hier von „Lösungsaffinität" der Fette zu den „fettlöslichen" Stoffen gesprochen wird, so soll damit nur gesagt sein, daß es sich dabei nicht um „chemische" Affinität oder Bindung handelt, sondern um „mechanische Affinität" (nach einem Ausdruck von *Hofmeister*), wobei es für Auffassung und Verständnis der daraus folgenden Wirkungen an sich gleichgiltig ist, ob im physikalischen Sinne homogene, optisch leere „Lösung", d. h. molekulare Verteilung des gelösten Stoffes im Lösungsmittel vorliegt, oder „Adsorption", nämlich corpusculäre, mehr oder weniger disperse, d. h. kolloide Verteilung, oder beides nebeneinander („Sorption")[3].

Ist das „Lösungsmittel" nicht, wie Wasser, Alkohol etc. selbst eine homogene, rein molekulare Masse, sondern eine heterogene Mischung von molekularen und von multimolekularen, „ultramikroskopischen" Teilchen, so tritt außer und natürlich vor der Lösungsenergie die adsorptive Oberflächenenergie der dispersen Teilchen in Kraft: der aufzunehmende Stoff wird von den Teilchen zunächst „adsorbiert" und dann je nach ihrem Dispersitätsgrade und nach der wechselseitigen

---

[1] *Mansfeld*, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér. 1905, Bd. 15; 1907, Bd. 17.

[2] *Salzmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 233.

[3] *Georgievicz*, Studien über Adsorption in Lösungen, Monatshefte f. Chem. 1912 u. 1913, 33 u. 34. Pharmakologisch ist es ganz gleichgiltig, ob z. B. Campher in Chloroform oder Öl „molekular", Thymol aber „kolloidal" gelöst ist (vgl. *Loewe*, Zeitschr. f. Chem. u. Ind. der Kolloide 1912).

specifischen Lösungstension weniger oder mehr „gelöst". Da nirgends im Körper — abgesehen von reinen Fettablagerungen — die Lipoide eine homogene Masse, eine einfache Phase bilden, sondern mit den übrigen hydrophilen Gewebskolloiden in kolloidaler Verteilung innig gemischt sind, so binden sie die lipoidlöslichen Stoffe (die Narkotica) außer durch Lösung auch zum Teil durch Adsorption an sich[1].

Auf Grund der besonders ausgesprochenen Lösungsaffinität der Narkotica zu den Lipoiden ist es zwar verständlich, warum von diesen Giften gerade die Nervenzellen schneller und stärker betroffen werden als die weniger Lipoide führenden übrigen Gewebszellen. Aber es bleibt noch unerklärt, warum alle diese chemisch voneinander ganz und gar verschiedenen und nur in ihrer „chemischen Trägheit" und in ihrer Lipoidlöslichkeit einander ähnlichen Stoffe — die Alkohole, Äther, Ester, Aldehyde, Säureamide, Sulfone, sowie auch Kohlensäure, Stickoxydul etc. — an den Nervenzellen die gleiche Grundwirkung der reversiblen Lähmung, d. i. der Narkose ausüben, und warum andere, doch auch in die Zellen eindringende Stoffe, wie Kohlehydrate, Harnstoff, Peptone, Salze u. a. nicht gleichfalls so wirken. Ist die Narkose jedoch nicht nur vorbedingt, sondern in ihrem Wesen selbst unmittelbar bewirkt und bestimmt durch Lipoidophilie, d. h. durch physikalische Wechselwirkung der Zellipoide, u. zw. allein oder doch ganz vorwiegend nur dieser Zellbestandteile mit den narkotischen Giften, so muß eine nicht nur ausnahmslos wirksame, sondern auch quantitativ bestimmte Verknüpfung von Lipoidophilie mit Narkose bestehen. Beides trifft zu: 1. Das Zusammenfallen von Lipoidophilie und Narkosewirkung ist tatsächlich an allen bisher untersuchten Stoffen beobachtet worden — um so reiner und unverkennbarer, je indifferenter, chemisch träger die Stoffe sind[2]; wo chemische Wirkungen mitspielen, kann die narkotische Teilwirkung verdeckt sein (Phenole, Ketone, Blausäure etc.). Umgekehrt verlieren alle Narkotica ihre narkotische Wirkung, wenn sie durch chemische Um- oder Anlagerung lipoidunlöslich werden; ein Beispiel für viele: die lipoidophilen Säureamide (Acetamid, Benzamid u. a.) wirken narkotisch; die unter Wasseraufnahme aus ihnen entstehenden Ammonsalze haben beide Eigenschaften verloren. Ebenso verlieren die den narkotischen Stoffen sehr nahestehenden aromatischen Antiseptica, wie Phenol, ihre Wirksamkeit, wenn durch Einführung eines Säurerestes ihre Fettlöslichkeit aufgehoben wird. Die Tatsache solcher Entgiftung ist bereits 1871 von *Salkowski*[3] und 1892 von *Nencki* und *Boutmy*[4] festgestellt, ihr

---

[1] Insbesondere hat *S. Loewe*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 42 darauf hingewiesen; wenn jedoch *Loewe* die Bindung der lipoidophilen Stoffe durch die Lipoide ausschließlich als Adsorption erklärt, so ist dies ganz und gar unrichtig; das ergibt sich zwingend auch aus dem jeweils besonderen Verhalten der Verteilung bei verschiedenen Temperaturen, welches nicht den Regeln der Oberflächenenergie, sondern der Lösungsenergie folgt (s. weiter unten). Auf eine Kritik der *Loewe*schen Versuche und Schlüsse kann hier nicht eingegangen werden.

[2] Doch gibt es einstweilen unerklärte Ausnahmen: Petroleumäther z. B. macht an Hunden (nicht an Fischen!) neben der typischen Narkose klonische und tonische Krämpfe (cf. *Sollmann*, Americ. Journ. Med. Science Sept. 1904); beim Menschen ist nur reine Narkose beobachtet worden (cf. *E. Rosenthal*, Zentralblatt f. inn. Med. 1894, Nr. 13; *Joseph*, Diss. Leipzig 1896).

[3] *Salkowski, Pflügers* Arch. IV, 1871.

[4] *Nencki* und *Boutmy*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, 30.

Grund — der Verlust der Fettlöslichkeit — aber erst von *P. Ehrlich*[1] richtig erkannt worden.

2. Die quantitative Beziehung, das gleichsinnige Wachsen oder Abnehmen der narkotischen Kraft mit dem Grade der Lipoidophilie, d. h. mit dem „Teilungskoeffizienten" hat sich aus allen einschlägigen Beobachtungen mit Sicherheit ergeben. Es ist natürlich undurchführbar, den Teilungskoeffizienten zwischen Gehirnlipoiden und Blutplasma wirklich zu bestimmen, der, der Theorie nach, die Stärke der narkotischen Wirkung beherrscht. Deshalb mußte man sich mit einem annähernden Ausdruck für die Lösungsaffinität der Narkotica einerseits zu den fettartigen Substanzen des Nervengewebes und anderseits zu den wässerigen Körpersäften begnügen. Als einen solchen annähernden Ausdruck kann man den Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser ansehen. *Hans Meyer* und *E. Overton*[2] haben diesen Teilungskoeffizienten für eine sehr große Anzahl indifferenter Verbindungen von narkotischem Grundcharakter mit der Wirkungsstärke der Verbindungen verglichen. Die Wirkungsstärke wurde durch die geringste molekulare Konzentration ausgedrückt, welche zur Narkose von kleinen, in den Flüssigkeiten schwimmenden Froschlarven oder Fischen ausreicht. Die Schwellenwerte für den Eintritt der Narkose lassen sich bei dieser Versuchsanordnung ziemlich exakt feststellen, weil sich dabei ein konstanter Gleichgewichtszustand zwischen dem Medium von bestimmtem Giftgehalt und den darin schwimmenden Versuchstierchen herstellt. In einer Lösung von $1^1/_2\%$ Äthylalkohol werden z. B. Kaulquappen schon nach 2—3 Minuten vollständig narkotisiert und die Narkose bleibt stundenlang gleichmäßig bestehen. In 1%iger Lösung tritt hingegen auch nach tagelangem Aufenthalt noch keine vollständige Narkose ein.

Schwellenwerte der Wirkungsstärke.

Der Vergleich der Teilungskoeffizienten mit der narkotischen Wirkungsstärke der Substanzen zeigt nun, daß die zur Narkose ausreichende Molekularkonzentration nahezu regelmäßig mit dem wachsenden Teilungskoeffizienten abnimmt. Die Wirkungsstärke steigt also mit der relativen Fettlöslichkeit, wie die folgenden Beispiele zeigen mögen.

Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient.

	Teilungskoeffizient $\frac{\text{Löslichkeit in Fett}}{\text{Löslichkeit in Wasser}}$	Wirksame Molekularkonzentration
Trional	4·4	0·0013
Tetronal	4·0	0·0018
Sulfonal	1·1	0·006
Bromalhydrat	0·7	0·002
Chloralhydrat	0·22	0·025
Äthylurethan	0·14	0·025
Alkohol	0·03	0·5

Wird die Fettlöslichkeit einer Substanz durch Änderung ihrer chemischen Beschaffenheit, z. B. durch Einführung von Alkyl oder Halogen,

[1] *P. Ehrlich*, Therap. Monatshefte, März 1887.
[2] *Hans Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42; *Overton*, a. a. O.; vgl. auch *Mannich* u. *Rosenmund*, Therap. Monatshefte 1909, Nr. 12 u. a. m.

geändert, so verschiebt sich, wie aus allen einschlägigen Untersuchungen hervorgeht, immer gleichsinnig mit dem Teilungskoeffizienten auch ihre Wirkungsstärke. Besonders einleuchtend zeigt sich dieser zwangsläufige Zusammenhang von Teilungskoeffizient und Narkosenstärke bei der reversiblen Einwirkung verschiedener Temperaturen[1] auf dieselbe Verbindung. Je nach ihren besonderen Löslichkeitseigenschaften wird bei einigen Stoffen durch Erhöhung der Temperatur der Teilungskoeffizient vergrößert, bei anderen aber verkleinert; und in gleichem Sinne steigt oder fällt die narkotische Wirkungsstärke. Die folgende Tabelle enthält für 6 Körper die entsprechenden Narkose-Schwellenwerte und die Teilungszahlen bei 3° und bei 30° C.

Verbindung	Schwellenwerte der narkotischen Wirkung Wirksame Verdünnung der Normallösungen		Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$	
	bei 3° C	bei 30° C	bei 3° C	bei 30° C
Salicylamid	1:1300	1:600	2·23	1·40
Benzamid	1:500	1:200	0·67	0·43
Monacetin	1:90	1:70	0·093	0·066
Äthylalkohol	1:3	1:7	0·024	0·046
Chloralhydrat	1:50	1:250	0·053	0·236
Aceton	1:3	1:7	0·140	0·195

Bei 3 der untersuchten Substanzen nimmt der Teilungskoeffizient mit der Erwärmung von 3° auf 30° zu; 3 andere Substanzen dagegen zeigen bei höherer Temperatur einen niedrigeren Teilungskoeffizienten für Fett. Diesem Steigen oder Sinken der relativen Fettlöslichkeit entspricht auch die narkotische Kraft der Substanzen, so daß z. B. Kaulquappen bei 30° durch eine bestimmte Chloralhydratlösung gerade betäubt werden, beim Abkühlen der Lösung aber wieder erwachen, um bei erneutem Erwärmen wieder in Narkose zu verfallen[2].

Wenn nach all diesen Beobachtungen die Zellipoide als die für die Zellnarkose allein wesentlichen Angriffspunkte erscheinen, so ist doch gegen ihre hier entscheidende Bedeutung von verschiedenen Untersuchern, wie namentlich *J. Traube* und *S. Loewe*[3], eine Reihe von Ein-

[1] *H. H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.

[2] *Unger* hat die obigen Beobachtungen an Kaulquappen bestätigt, fand jedoch bei Fischen (Leuciscus viridis) und auch am Nervmuskelpräparat vom Frosch ein abweichendes Verhalten; woraus er schließt, daß an dem Wachsen oder Schwinden der Narkosestärke bei wechselnder Temperatur neben dem sich ändernden Teilungskoeffizienten auch jeweils verschiedene Wirkungen der Temperatur unmittelbar auf den Stoffwechsel ursächlich beteiligt sein müssen. Das ist sicherlich richtig, zumal es bekannt ist, daß sowohl Abkühlung wie Erwärmung in verschiedenen Abstufungen die Erregbarkeit je nach Tierart und Nervenapparat bald steigern, bald herabsetzen, eine Narkose also begünstigen oder hemmen kann (Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 89, S. 238). Übrigens fand *H. Moral* (*Pflügers* Arch. 1918, Bd. 171) am Nervmuskelpräparat vom Frosch die von *H. H. Meyer* aufgezeigte Gesetzmäßigkeit genau bestätigt; vgl. dagegen *R. Bierich* u. *R. Höber* (*Pflügers* Arch. 1919, Bd. 174).

[3] Vgl. namentlich *J. Traube*, Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 54, 3. u. 4. Heft; Theorie der Narkose. *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 153. — *S. Loewe*, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 42, 2. u. 3. Heft und 1913, Bd. 57, 3. u. 4. Heft; Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Kolloide 1912, Bd. 11, Heft 4.

wänden erhoben worden, auf die hier wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit der Frage eingegangen werden soll.

Den Hauptgrund dieser Einwände enthält die Angabe, daß bei dem kolloiden Charakter der Zellbestandteile die Bindung der Narkotica an sie nicht sowohl durch Lösung als vielmehr durch Adsorption geschehe, daß aber den allgemeinen Adsorptionsgesetzen zufolge an der Adsorption der Narkotica nicht nur die Zellipoide, sondern auch ebenso, wenn nicht in noch höherem Grade, die Zellalbuminoide teilnehmen, und daß die narkotische Wirkung der Stoffe von ihrer Adsorptionsfähigkeit im allgemeinen, nicht bloß von ihrer Beziehung zu den Lipoiden bestimmt werde. Bei indifferenten, d. h. elektrisch neutralen Stoffen ist die Adsorptionsfähigkeit eine Funktion der durch die Oberflächenspannung[1] gemessenen Capillaraktivität; und diese leicht bestimmbare Größe wäre demnach — insbesondere nach *Traubes* Ausführungen — entscheidend für die narkotische Wirksamkeit; die Lipoidophilie (hoher Teilungskoeffizient) wäre dabei nur eine zufällige, für die Narkose nicht notwendige, wenn schon vielleicht indirekt förderliche Eigenschaft.

Wäre diese Theorie richtig, so müßte Capillaraktivität und Narkosenstärke vollkommener oder doch mindestens ebenso vollständig zusammengehen, als wie es von Narkosenstärke und Teilungskoeffizient bekannt ist. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Allerdings sind die indifferenten hydro- und lipoidophilen Stoffe mit hohem Teilungskoeffizienten zumeist — jedoch nicht ausnahmslos — positiv capillaraktiv, und es steigt bei ihnen deshalb mit der Wirkungsstärke auch ihre Capillaraktivität; aber ein ähnlicher Parallelismus findet sich innerhalb gleichartiger Reihen, wie z. B. den homologen Alkoholen auch zwischen Narkose und Siedepunkt oder Dichte oder anderen additiven physikalischen Eigenschaften. Es gilt aber nicht das Umgekehrte. Zwar besitzen viele stark capillaraktiven Substanzen einen hohen Teilungskoeffizienten und entsprechend narkotische Kraft, weil die Lipoide an sich in höherem Grad als die albuminoiden fähig sind, capillaraktive Stoffe zu binden, u. zw. ebenso durch Adsorption wie auch durch Lösung[2].

---

[1] Jede Flüssigkeit wird von ihrer Oberflächenschicht wie von einer elastisch gespannten Membran zusammengehalten: den Quecksilbertropfen auf dem Tisch, den Wassertropfen auf gefetteter Platte oder in Öl hält sie der Schwerkraft entgegen in Kugelform zusammen. Bei einer abtropfenden Flüssigkeit hängt die Größe der Tropfen ab von der zusammenhaltenden Kraft ihrer Oberfläche, d. i. von ihrer „Oberflächenspannung". Je größer sie ist, um so schwerer, größer schwillt der Tropfen, bevor er abreißt und fällt. Die Tropfenmessung kann daher unter sonst gleichen Umständen zur Messung der Oberflächenspannung einer Flüssigkeit dienen. Die gleiche elastische Oberflächenkraft zieht in einer engen Glasröhre eine netzende Lösung in die Höhe — der Schwerkraft entgegen: auch diese Steighöhe gibt ein Maß für die Oberflächenspannung. In Wasser gelöste Stoffe ändern die Oberflächenspannung, wenn sie in der Flüssigkeit nicht gleichmäßig verteilt bleiben, sondern sich „adsorptiv", d. h. durch die ihnen eigene Adsorptionskraft an der Oberflächenschicht der Flüssigkeit verdichten: sie setzen dann die Oberflächenspannung herab, ihre Lösung gibt im Vergleich mit reinem Wasser kleinere Tropfen und geringere capillare Steighöhe. Man nennt sie deshalb oberflächenaktiv oder auch capillaraktiv. Näheres über den Gegenstand siehe u. a. in *Freundlich,* Capillarchemie 1909 und *Höber,* Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1914.

[2] Vgl. *A. Dorner,* Heidelberger Akad. d. Wiss. 24. Dez. 1913.

Weil ferner capillaraktive Stoffe, die die Oberflächenspannung ihrer wässerigen Lösung gegen Luft stark erniedrigen, zentrifugal an der Oberfläche sich sammeln, so können sie ceteris paribus aus der wässerigen in eine anstoßende, nicht wässerige (lipoide) Phase reichlich übertreten — ob unter Adsorption oder Lösung, ist hierbei gleichgiltig.

Zu diesem Übertritt in die lipoide Phase gehört aber eine ausreichende Affinität zu Lipoiden selbst, und wo sie fehlt, wie bei den zwar stark capillaraktiven, aber fettunlöslichen Peptonen, fehlt auch jede Spur narkotischer Kraft. An sich allein hat daher die „Capillaraktivität" eines Stoffes (sein „Haftdruck" nach *Traube*) für seine narkotische Wirkung keine Bedeutung, sondern nur in Verbindung mit Lipoidophilie, und der im Teilungskoeffizienten ausgedrückte Grad dieser Lipoidaffinität ist auch der Gradmesser der Narkose[1].

Auch die oben mitgeteilten Versuche über den Einfluß der Wärme auf Wirkung und Teilungskoeffizient liefern dafür einen schlagenden Beweis: Wirkungsstärke und Teilungszahl werden mit Erhöhung der Temperatur stets gleichsinnig, entweder vermehrt oder vermindert, die Oberflächenaktivität aber ausnahmslos gesteigert.

Dies ist als allgemeingiltig festgestellt worden für die Grenzflächen von Flüssigkeiten gegen Luft; die Änderung der Grenzflächenspannung zwischen zwei flüssigen Phasen (wässerigen und öligen Lösungen, entsprechend etwa Gewebssaft und Zellprotoplasma) beim Temperaturwechsel war bis vor kurzem unbekannt. Neuerdings liegen Versuche darüber vor von *R. Unger* (Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 89, 3/4, daselbst Literatur), und namentlich von *E. v. Knaffl-Lènz* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 66); aus beiden Untersuchungen ergibt sich übereinstimmend, daß auch zwischen zwei flüssigen Phasen die Grenzspannungen bei wechselnder Temperatur sich nicht gleichsinnig mit den Wirkungsstärken ändern, also auch da nicht als ihr bedingender Grund oder als Maß angesehen werden können[2].

Einen andern Einwand gegen die ausschlaggebende Bedeutung der Lipoide für die Zellnarkose bildet nach *Traube* die hemmende (narkotische) Wirkung der Narkotica auf die „lipoïdfreie Aceton-Dauerhefe", wie sie von *Warburg* und *Wiesel*[3] analog der Narkose von unentfetteter Hefe beobachtet worden. Das ist aber ein Trugschluß, weil wirklich lipoidfreie Hefe nicht lebensfähig wäre, tatsächlich Hefe auch gar nicht ganz lipoidfrei gemacht werden kann[4]. Übrigens geben die Verteilungsmessungen an lebenden Blutzellen in der angezogenen Arbeit eine ausnahmslose Bestätigung der „Lipoidtheorie". Daß capillaraktive Stoffe, wie die Narkotica, von allen Kolloidbestandteilen der Zellen, also auch von den eiweiß- und den stärkeartigen mehr oder minder stark adsorbiert werden, ist nicht zu bezweifeln, und auch daß dadurch die wirksamen Eigenschaften nichtlipoider Stoffe, wie etwa der Fermente, beeinflußt werden können; aber

---

[1] Vgl. dazu *Vernon*, Biochem. Zeitschr. 1913; *Böeseken* u. *Waterman*, Zeitschr. f. Chem. u. Ind. der Kolloide 1912, XI, 11/12; *H. Fühner* u. *E. Neubauer*, Zentralbl. f. Physiol. XX, Nr. 4, 1906; *P. Harraß*, Intern. Arch. f. Pharmakodyn. u. Ther. 1903, XI; *E. Frey*, Arch. intern. de Pharmacodyn. et Thér. 1904, XIII.

[2] Über die Oberflächenspannung zwischen wässerigen und lipoiden Phasen vgl. auch *H. Nothmann-Zuckerkandl*, Biochem. Zeitschr. 1912, 45, S. 433.

[3] *Pflügers* Arch. 1912, 144.

[4] Die Autoren selbst erklären, „daß durch Behandeln mit Äther und Aceton die Lipoide wohl größtenteils ausgelaugt werden"; über die Unmöglichkeit totaler Entfettung von trockenen Zellen vgl. *Iscovesco*, C. r. soc. Biol. 1911, Bd. 71, S. 700.

ebensowenig ist zu bezweifeln, daß dieser Vorgang für das Phänomen der Narkose von keiner entscheidenden oder auch nur wesentlichen Bedeutung ist. Das ergibt sich auch schon aus der sehr verschieden großen Narkoseempfindlichkeit der verschieden gebauten reizbaren Zellen: nur diejenigen, in deren funktionell beanspruchter Struktur lipoide Bildungen vorwiegen und beherrschend sind, wie insbesondere die Nervenzellen, Leukocyten[1] u. a., werden von den narkotischen Stoffen rasch und leicht gelähmt; die anderen, wie Muskel-, Drüsen-, Flimmerzellen oder wie die Pflanzen, in denen die lipoiden Strukturelemente gegenüber den nichtlipoiden verschwinden und daher in der Konkurrenz um die Narkotica stark zurückbleiben müssen, lassen sich unvergleichlich schwerer narkotisieren. Die Hemmung lipoidfreier Fermente oder Katalysatoren[2] aber tritt erst in Konzentrationen der Narkotica ein, wie sie bei der Narkose gar nicht in Frage kommen.

Es bleiben daher die zur Theorie der Narkose oben aufgestellten Sätze uneingeschränkt in Giltigkeit.

Durch diese Untersuchungen sind die kausalen Beziehungen zwischen der Lipoidophilie der indifferenten Narkotica und ihrer narkotischen Wirkung erwiesen. Über die Deutung dieser Beziehungen gehen die Meinungen jedoch auseinander. Man hat in den Zellipoiden des Nervensystems nur das Lösungsmittel sehen wollen, welches die Narkotica in den Bereich des „Leistungskerns" der giftempfindlichen Zellen bringt; daselbst könnten sie dann mit anderen, uns noch völlig unbekannten Zellbestandteilen in Reaktion treten. Nach dieser Auffassung ist es zwar verständlich, daß die Speicherung eine Vorbedingung der Wirkung ist und daß bei ansteigender Speicherung, z. B. durch Veränderung der Lösungsaffinität mit der Temperatur, auch die Wirkungsstärke sich im gleichen Sinne ändert. Aber der weitgehende quantitative Parallelismus, den die Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotica und ihre Teilungskoeffizienten untereinander aufweisen, findet bei dieser Auffassung keine zureichende Erklärung. Denn nimmt man eine nicht weiter verfolgbare „Kontaktwirkung" der in das Zellinnere gelangten Narkotica auf ein unbekanntes Substrat an, so käme man zu dem Schlusse, daß die Stärke dieser Kontaktwirkung bei den verschiedenen Narkoticis quantitativ gleich sein müßte, sonst wäre der Parallelismus der Wirkungsstärke mit der Konzentration in den Zelllipoiden nicht verständlich. Nimmt man aber an, daß die Narkotica mit irgend welchen noch unbekannten Zellbestandteilen des Stoffgemenges im Nervensystem, z. B. mit den Eiweißkörpern, in eine physikalisch-chemische Reaktion treten, von deren Grad dann die Wirkungsstärke abhängen muß, so müßte diese hypothetische Reaktion nach den tatsächlichen Befunden eben der gleichen Skala chemischer Verwandtschaft folgen, wie die Lösungsaffinität zu Fetten, die supponierten Zellbestandteile müßten also selbst lipoide Eigenschaften haben; sonst könnte die Wirkungsstärke den Teilungskoeffizienten der Fettlöslichkeit nicht parallel gehen. Wir

[1] *Hamburger* u. *de Haan*, Kon. Akad. Wetensch. te Amsterdam, 28. Okt. 1911.
[2] *Warburg*, *Pflügers* Arch. 1914, 155; *Meyerhof*, *Pflügers* Arch. 1914, 157.

erkennen deshalb die Zellipoide des Nervensystems nicht allein als die Lösungsmittel der Narkotica in der Zelle, sondern als ihr eigentliches Wirkungssubstrat. Durch die lockere physikalisch-chemische Bindung mit den Narkoticis verlieren sie ihre normale Beziehung zu den übrigen Zellbestandteilen, wodurch dann eine Hemmung des ganzen Chemismus der Zelle eintritt.

Wie diese Störung vorzustellen ist, wissen wir nicht bestimmt; da jede Lebensäußerung und Erregung an eine durch die begleitenden bioelektrischen Ströme sich verratende Ionenwanderung in den Plasmakolloiden der Zellen gebunden ist, so muß die Erregbarkeit mit der Ionendurchlässigkeit (Leitfähigkeit) der Plasmakolloide und ihrer Häute zusammenhängen. Capillaraktive Stoffe, wie die Narkotica, die in den Oberflächen der Kolloide, d. h. in den Grenzschichten der waben- oder milchartig gemischten Kolloidteilchen, insbesondere aber in den lipoiden Kolloidphasen gelöst und adsorbiert sich anreichern, werden die Ionendurchlässigkeit ändern, u. zw. bei narkotisch wirksamen Konzentrationen wahrscheinlich herabsetzen, den innigen Kontakt der Kolloidteilchen der lipoiden und albuminoiden Phasen aufheben, sie also gegeneinander abdichten[1]; das würde eine Verlangsamung oder Unterbrechung aller intracellulären chemischen Vorgänge bedingen — denn schon die Stauung ihrer Reaktionsprodukte müßte jede chemische Wechselwirkung hemmen — und würde die Narkose verständlich machen.

Bei dieser insbesondere von *R. Höber* durch zahlreiche und auf verschiedenen Wegen geführte Untersuchungen wohlbegründeten Auffassung darf aber nicht übersehen werden, daß in den allerersten und geringsten Graden ihrer Einwirkung die Erregbarkeit nervöser Organe und anderer Zellen merklich gesteigert wird (vgl. S. 62 ff., 74 ff.). Das müßte dann eine anfängliche Erhöhung der Ionendurchlässigkeit und Beweglichkeit, eine Verringerung von Widerständen bedeuten. Ob dies etwa durch eine Verminderung der Reibung in der Zellflüssigkeit, wie sie *J. Traube* als Wirkung kleinster Mengen narkotischer Stoffe angibt[2], oder sonstwie[3] erklärt werden mag, bleibt zu untersuchen.

In höherer Konzentration lockern aber die Narkotica ohne allen Zweifel durch Verflüssigen oder Lösen lipoider Kolloidbestandteile das innere Gefüge des Zellprotoplasmas, so daß die Grenzschichten („Plasmahäute") sozusagen durchlöchert werden oder, richtiger, zusammenfließen und nun beliebigen Stoffen, nicht nur Elektrolyten, den Durchtritt und Zusammentritt gewähren. Dann folgt wohl vollständige Durchlässigkeit (z. B. Hämolyse) oder innere Hydrolyse (sog. Autolyse)

---

[1] Vgl. dazu *R. S. Lillie*, Am. J. Physiol. 1912/13, Bd. 29, 30, 31; *G. H. A. Clowes*, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. New-York 1913; *J. F. Mc Clendon*, Am. J. Physiol. 1913, Bd. 38. Ob die Leitungsstörung durch „Einhüllung", Verminderung der Kontaktpotentiale (*J. Traube, R. Höber, J. Loeb, R. Beutner* u. a.), durch „Ausflockung" oder durch „Entquellung" (*v. Knaffl*) zu deuten ist, steht dahin. Literatur bei *R. Höber*, Physikalische Chemie der Zelle. 1914, 4. Aufl.; vgl. ferner *Joel, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161 und *v. Knaffl-Lenz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84; *E. Přibram*, Wr. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30.

[2] *Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161, S. 530; vgl. auch dazu *v. Knaffl*, Arch. f exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84.

[3] Es könnte auch z. B. bei der Annahme einer „Entquellung" an gleichzeitiges Auslaugen von Reaktionsprodukten und dadurch vorübergehend bedingte Reaktionsförderung gedacht werden (*v. Knaffl*).

durch die nun von keinem „Rhodischen Genius" mehr in Schranken gehaltenen Zellenzyme[1]. Dauert diese Wirkung nicht zu lange an, so verursacht sie nur verstärkte oder auch beschleunigte und verfrühte Auslösung von enzymatischen Prozessen, wie u. a. von Wachstumsvorgängen: ein bekanntes Beispiel liefert das sog. Äthertreiben ruhender Pflanzen[2]. Bei zu starker oder anhaltender Wirkung tritt jedoch völlige Destruktion und Tod der Zelle ein.

Sehr auffällig ist die Analogie der Wärmewirkung mit der der Narkotica: auch hier folgen aufeinander mit wachsender Wärmezufuhr erst Erregbarkeitssteigerung, dann reversible Lähmung — Narkose[3], schließlich bei noch stärkerer Erwärmung Schmelzen der Zellipoide[4]: Hämolyse, Organautolyse, fermentative Degeneration und Zerfall der Zellen; an winterschlafenden Sprossen, ganz so wie durch Ätherisieren, vorzeitige Auslösung der Entwicklung.

Zu den Folgen der narkotischen Hemmung gehört unter anderem auch eine verminderte Aufnahme oder Verwertung von Sauerstoff, wie sie bei der Narkose von *Verworn*[5] und seinen Schülern nachgewiesen worden ist. Daß Sauerstoffentziehung selbst ebenfalls lähmend wirkt, u. zw. in sehr ähnlicher Weise wie die Narkose, hat *Mansfeld*[6] gezeigt. Oxydationshemmung ist also sicher eine die Narkose steigernde Begleiterscheinung der Äther- und Chloroformnarkose, aber nicht ihre Ursache; denn Lebensvorgänge wie die Nervenerregung werden erst durch viel (hundertfach!) stärkere Grade der Narkose gehemmt, als wie sie zur Hemmung des Sauer-

---

[1] Dazu *Chiari*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 256. Dahin gehören auch die von *R. Dubois* (Bull. Soc. Biol. 1884—1887) studierten Vorgänge vom Saftaustritt aus wasserreichen Pflanzen, z. B. Echeveria glabra unter der Einwirkung von Äther oder Chloroformdampf. Es gelingt übrigens auf die gleiche Weise leicht, aus Froschmuskeln reichlich Muskelsaft zu gewinnen.

[2] Dahin gehören ebenfalls die Beobachtungen über vorzeitiges Reifen narkotisierter Früchte (vgl. *A. E. Vinson*, Journ. Amer. Chem. Soc. 32, ref. Chem. Zentralbl. 1910, I, 1035); über die durch Narkotica ausgelöste Entwicklung von HCN aus cyanglucosidhaltigen Pflanzen oder von Cumarin aus Eupatorium tripl., Melilotus off. etc. (vgl. *E. Heckel*, Cpt. rd. A. Sc. 1909, vol. 149; *Guinard* u. *Miranda*, ibid.; *H. E. Armstrong* u. *E. Armstrong*, Proc. Roy. Soc. 1909, I, 1767, ref. Chem. Zentralbl. 1909, II, 719, 837 u. 1910, I, 113 u. II, 1231; ferner über Wachstumsbeförderung an Organen und Organteilen vgl. *Fr. Reinke*, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. 1906, Bd. 68, S. 252; *Häcker*, Anat. Anz. 1900, Bd. 17 und *Askanasy*, Erzeugung von Teratoiden durch Implantation narkotisierten Embryonalbreies an Ratten. Wr. med. Wochenschr. 1909, Nr. 44; endlich auch die von *E. v. Knaffl* (*Pflügers* Arch. 1908, Bd. 123) beobachtete Bildung der Befruchtungsmembran unter kurzer, der Cytolyse unter längerer Einwirkung von narkotischen Mitteln oder von Wärme auf Seeigeleier. Auch die von *H. Molisch* (Wien. Akad. Abt. I, 1916, Bd. 125, 3/4) mitgeteilten Beobachtungen über „Treibstoffe" (Rauch, Leuchtgas, Campher, Chloralhydrat, Thymol u. a. m.) erklären wir auf die gleiche Weise: künstliches Mobilisieren von Wachstumfermenten durch Membranauflockerung und Durchlässigkeit.

[3] Frösche (Rana esculenta) sind bei 38·5—39° C tief narkotisiert, wie schon *Cl. Bernard* beobachtet hat; Rana temporaria wird schon bei 34° narkotisiert (*E. Saint-Hilaire*, Thèse Paris 1888); bei Krebsen hören nach *Richet* (C. r. 1899, 88) die Reflexe bei 27—29° C auf. Mimosa pudica wird bei 40° unerregbar, auch die Atmung und Assimilation der Pflanzen sinkt bei 40° (*Willstätter* und *Stoll*, Unters. über die Assimil. der Kohlensäure, Berlin 1918).

[4] Vgl. *v. Knaffl-Lenz*, *Pflügers* Arch. 1908, 123 und 1918, 171.

[5] *Verworn*, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 37; Narkose. Jena, Fischer, 1912.

[6] *Mansfeld*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129, S. 69; 1910, Bd. 131, S. 457; 1911, Bd. 143, S. 175 u. 186.

stoffverbrauches erforderlich sind[1], und auch diejenigen Lebensprozesse werden durch Narkose gehemmt, für welche gar nicht der Sauerstoff die Energie liefert[2].

Allgemeine Bedeutung der Narkosetheorie.

Die allgemeinere Bedeutung der vorstehenden theoretischen Erörterungen über die Narkose liegt in der damit gewonnenen oder doch begründeten Einsicht, daß als sog. Träger der Lebenserscheinungen nicht, wie in der Regel angenommen wurde, das „lebende Eiweiß" anzusehen ist, sondern vielmehr die jeder Zelle eigentümliche, planvolle Vereinigung und Durcheinanderordnung eiweißartiger, fettartiger und stärkeartiger Kolloide in bestimmter Verbindung mit Elektrolyten, das heißt das System als solches[3]. Damit ist zugleich ausgedrückt, daß das geordnete Neben- und Durcheinander seiner Teilchen, d. h. also der physikalische Zustand des kolloidalen Systems der Zelle für ihre Leistungsfähigkeit bestimmend ist, und daß jeder, auch der geringsten Änderung dieses physikalischen Zustandes eine Leistungsänderung entspricht. Physikalische Zustandsänderungen sind in der Regel reversibel, chemische in der Regel nicht: dementsprechend bedingen jene meist akut, diese meistens chronisch ablaufende Funktionsstörungen. Das ganze, organisch gegliederte „Uhrwerk" der Zelle ist lebendig und lebt, nicht seine einzelnen, aus dem Zusammenhang gelösten stofflichen Teile. An jedem „Rädchen" können je nach seiner Lage und Beschaffenheit antreibende und hemmende Kräfte einsetzen: die „indifferenten Narkotica" greifen in erster Linie die lipoiden „Räder" an, andere Gifte mögen vorwiegend die albuminoiden Kolloide beeinflussen; und es ist klar, daß eine reversible Hemmung (Narkose) des ganzen Systems ebenso wie seine Erregung von verschiedenen Angriffspunkten aus und auf sehr verschiedene Weise zu stande kommen kann.

Es stimmt übrigens mit der allgemeinen Verbreitung der fettähnlichen Stoffe in allen Zellen überein, daß die Narkotica dieser Reihe nicht bloß die Elemente des Nervensystems, sondern alle lebenden Zellen zu lähmen vermögen; warum in verschiedenem Grade, ist vorher angedeutet worden[4].

Nebenwirkungen durch andere Reaktionen.

Die vorgetragene Theorie verlangt, daß sich der erörterte Parallelismus auch in weiteren Untersuchungen bestätigen lasse. Eine vollkommene Übereinstimmung wird man aber keinesfalls erwarten dürfen, denn der Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser ist nur ein annähernder Ausdruck für die wirklich wirksamen Lösungsaffinitäten zu den Gehirnlipoiden und zum Blutplasma. Auch ist genau genommen die „Wirkungsstärke" eines Stoffes gar nicht auf einen scharf bestimmten Zahlenausdruck zu bringen, da das Centralnervensystem in seinen verschiedenen Teilen der narkotischen Wirkung eines

[1] Vgl. dazu *Dontas*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 59, S. 430; *Höber*, Z. f. allgem. Physiol. 1910, X, S. 173; *Warburg*, Z. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 452 u. 1911, Bd. 70, S. 413; Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 6; *Pflügers* Arch. 1914, Bd. 155; *Winterstein*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 51, S. 143; 1914, Bd. 61; 1915, Bd. 70; vgl. auch *W. Bodenheimer*, Sauerstoffverbrauch und Herzarbeit. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 77; *J. Loeb* und *Wasteneys*, Arb. d. Rockefeller Inst. 1914, XIX, S. 371 (Chloroform und Alkohol machen an Seeigeleiern volle Narkose ohne Verringerung des O_2-Verbrauches); dieselben, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56, S. 295 u. Journ. of biol. Chem. 1913, XIV, Nr. 5; *Szücs* u. *Kisch*, Zeitschr. f. Biolog. 1912, Bd. 58, S. 558.

[2] Über anaeroben Stoffwechsel vgl. *Winterstein*, Z. f. allg. Physiol. 1907, VI, S. 315.

[3] Vgl. dazu *L. Rhumbler*, Das Protoplasma als physikalisches System. Ergebn. d. Physiol. 1914, XIV.

[4] Vgl. dazu auch *Overton*, l. c. S. 25 ff. u. 91 ff.

und desselben Stoffes ungleich stark unterliegt — und zwar bei verschiedenen Stoffen nicht in der gleichen Abstufung[1] — so daß die „Wirkungsstärke“ immer nur durch einen, je nach den vom Experimentator gewählten Narkosemerkmalen, verschiedenen Näherungswert dargestellt wird. Vor allem aber kann man nur bei chemisch indifferenten und wenig reaktionsfähigen Gliedern der Gruppe annehmen, daß ihnen neben der Lösungsaffinität zu den Lipoiden nicht noch andere Affinitäten zu anderen Substanzen in dem Stoffgemenge der Nervenzellen zukommen. Die verschiedenen Nebenwirkungen der einzelnen Narkotica weisen sicher auf solche Nebenreaktionen hin. Dennoch ist die narkotische Grundwirkung bei den Substanzen der Alkohol- und Chloroformgruppe prinzipiell so gleichartig, daß wir genötigt sind, auf eine gleichartige, ihnen allen zukommende Reaktion als Ursache der gleichen Grundwirkung zu schließen. Je mehr sich aber der Wirkungstypus narkotischer Substanzen von dem der Alkohol- und Chloroformgruppe entfernt, desto mehr sind dafür Reaktionen auf ein anderes Wirkungssubstrat in Anspruch zu nehmen. So könnte z. B. das Phenol infolge seiner Lipoidlöslichkeit zur Gruppe des Alkohols gerechnet werden und wirkt ja auch in der Tat narkotisch, es kommen ihm aber auch andere Affinitäten, z. B. zu Eiweißsubstanzen zu, und demgemäß ist der Wirkungstypus auch ein eigenartiger.

Andere Typen der Narkose.

Die Theorie der Alkoholnarkose läßt sich keineswegs auf jede Art von Narkose ausdehnen. Auch viele andere Arten von Störungen im chemischen Gleichgewichte der Nervenzellen müssen ihre Funktion hemmen und äußerlich ähnliche Erscheinungen hervorrufen. Es sei hier an die narkotische Wirkung der Magnesiumsalze erinnert (*J. Meltzer*[2]). Nur bei den chemisch indifferenten Stoffen haben wir den Wirkungsmechanismus anzunehmen, den wir hier erörtert haben. In diesem Sinne gehören auch Substanzen, die chemisch nichts mit der Fettreihe zu tun haben, wie das Stickoxydul oder das Kohlendioxyd, zur pharmakologischen Gruppe des Alkohols. Sie wirken narkotisch, und auch Stickoxydul und freie Kohlensäure sind lipoidlöslich, während den unwirksamen kohlensauren Salzen diese Eigenschaft abgeht. Dagegen ist es für die Alkaloide wahrscheinlich, daß sie neben der Verwandtschaft zu fettartigen Stoffen, welche sie in freiem Zustande zeigen, auch noch Affinitäten zu anderen Zellbestandteilen besitzen. Schon die Vielgestaltigkeit der Alkaloidwirkungen im Nervensystem deutet auf verschiedenartige Angriffspunkte in dem Aufbau der Nervenzellen. Ein so gleichartiger Wirkungstypus wie der Alkoholgruppe kommt den verschiedenen Alkaloidsalzen nicht zu. Sie beeinflussen auch keineswegs die Funktion aller Zellarten (z. B. Pflanzenzellen in der Regel nicht), und schon deshalb ist es unwahrscheinlich, daß ihre Grundwirkung durch die Affinität zu den in allen Zellen verbreiteten Lipoiden beherrscht wird.

Andere centrallähmende Gifte.

Von den zahlreichen organischen Substanzen, die das Nervensystem pharmakologisch beeinflussen, haben wir bisher nur die therapeutisch

[1] Vgl. u. a. *Storm van Leeuwen*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154; 1914, Bd. 159; 1916, Bd. 165.

[2] *J. Meltzer* u. *J. Auer*, Am. Journ. of Phys. 1905/06, XIV, XV, XVI; Journ. of exp. Med. 1906, VIII; Zur Theorie der Magnesiumnarkose: *E. Wiechmann*, *Pflügers* Arch. 1920, Bd. 182.

wichtigsten herausgegriffen. Doch seien noch die Baldrianpräparate hier als schwache Narkotica erwähnt.

Baldrian. Man verwendet den Baldrian seit alter Zeit zur Behandlung nervöser Erregungszustände, insbesondere hysterischer Art. Offizinell ist die Radix Valerianae, der getrocknete Wurzelstock von Valeriana officinalis. Seine wirksamen Bestandteile sind in einem ätherischen Öle enthalten, sind aber leicht zersetzlich, so daß die aus der Droge gewonnenen Extrakte und Tinkturen eine sehr inkonstante Wirkung besitzen (*Kochmann*[1]).

Das ätherische Baldrianöl setzt die Erregbarkeit des Rückenmarks und des Gehirns herab; es vermag bei geeigneter Dosierung Reflexkrämpfe (Strychnin) zu unterdrücken (*Grisar, Binz*[2]). Als wirksame Bestandteile enthält es Borneol und die Borneolester verschiedener Fettsäuren, insbesondere der Isovaleriansäure. Diesen Estern kommt, ähnlich wie der unzersetzten Droge, eine schwache, aber deutlich nachweisbare narkotische Wirkung zu (*Kionka*[3]). Der Isovaleriansäurebornylester ist unter dem Namen Bornyval (1—2 Kapseln zu 0·5 *g* mehrmals täglich), der Menthylester der Isovaleriansäure in Mischung mit Menthol unter dem Namen Validol in die Therapie eingeführt und auch als Stomachicum (5—15 Tropfen mehrmals täglich) empfohlen worden[4]. Wahrscheinlich ist das weniger zersetzliche Isovaleriansäurediäthylamid (Valyl) als schwaches Schlaf- und Beruhigungsmittel besser geeignet, die ähnlichen Wirkungen der Droge zu ersetzen (*Kionka* und *Liebrecht*[5]).

---

[1] *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 57.

[2] *Grisar*, Inaug.-Diss., Bonn 1873; *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 109.

[3] *Kionka*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1904, Bd. 13, S. 215.

[4] Über Baldrianpräparate vgl. *Holste*, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 20.

[5] *Kionka* u. *Liebrecht*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 49.

Pharmakologie der sensiblen Nervenendigungen.

Erregung sensibler Nervenendigungen.

Die sensiblen Nervenendigungen sind allenthalben der direkten Einwirkung chemischer Substanzen ausgesetzt. Die Erregung der Nervenausbreitungen äußert sich als Schmerz, als Wärme- oder Kältegefühl etc. Vielfach löst sie auch Reflexe aus, wie z. B. die Erregung der sensiblen Nerven des Magens Erbrechen, die Erregung der Trigeminusendigungen in der Nasenschleimhaut Reflexe auf die Atmung. Bei den Ätzgiften ist die Reizwirkung auf die Nervenendigungen Teilerscheinung einer allgemeinen Gewebsläsion, auf die der Zelltod nachfolgt. Man kennt aber auch Stoffe, denen eine ganz specifisch erregende Wirkung auf sensible Endapparate zukommt, wie z. B. das Veratrin.

Reflektorische Wirkung derselben.

Von der Reizung sensibler Nervenendigungen macht man bei Kollapszuständen und narkotischen Vergiftungen Gebrauch, um die daniederliegende Erregbarkeit der Kreislauf- und Atmungscentren auf reflektorischem Wege zu steigern. An der Haut wendet man zu solchen Zwecken entweder mechanische Reize an — Bürsten der Haut, Abklatschen etc. — oder thermische, z. B. kalte Übergießungen. Von chemischen Reizmitteln sind nur diejenigen brauchbar, die durch die verhornten Epidermisschichten rasch genug hindurchdringen, um zu den sensiblen Nervenendigungen zu gelangen, am besten also flüchtige Stoffe, wie Senföl, Essigsäure oder Ameisenspiritus. Reflektorische Reizung spielt aber ohne Zweifel auch bei der subcutanen Campher- und insbesondere bei der Ätherinjektion eine Rolle. Auch Riechreize, wie Ammoniak, sowie Geschmacksreize, wie die Ätherarten in bukettreichen Weinen, gehören hieher, denn auch sie wirken reflektorisch auf Blutdruck und Atmung.

Lokalanästhesie.

Auf der Möglichkeit, die sensiblen Nervenendigungen durch gewisse Arzneimittel vorübergehend und ohne dauernde Schädigung zu betäuben, beruht die Lokalanästhesie, die in neuerer Zeit ein immer größeres Anwendungsgebiet erlangt hat.

Terminale und Leitungsanästhesie.

Im allgemeinen ist eine lokale Anästhesie möglich durch Aufhebung der Erregbarkeit der sensiblen Nervenendigungen oder durch Unterbrechung der Leitfähigkeit sensibler Nervenbahnen. Man kann die Anästhesierung, welche die Nervenendigungen zum Angriffspunkt hat, als terminale bezeichnen und ihr die Ausschaltung eines Nervengebietes aus der sensiblen Sphäre durch Leitungsunterbrechung an Nervenstämmen als Leitungsanästhesie gegenüberstellen. Die Unterbrechung der zentripetal leitenden sensiblen Bahnen kann dabei schon an den feinsten Nervenfasern erfolgen und in diesem Falle läßt sie sich nur schwer von der Lähmung der Endigungen selbst trennen; sie kann aber auch an den großen Nervensträngen und

Sammelbahnen hervorgerufen werden, bis zu den sensiblen Rückenmarkswurzeln hinauf.

Kompression. Die Anästhesierung der sensiblen Elemente kann durch physikalische und durch chemische Einflüsse erfolgen. Die ältesten Erfahrungen beziehen sich auf die Unterbrechung der Nervenleitung durch Kompression. Daß durch Druck auf große Nervenstränge Parästhesie und Unempfindlichkeit entstehen kann, wird durch das Einschlafen der Glieder bei zufälligem Andrücken eines Nerven gegen seine knöcherne Unterlage bewiesen. Neuralgische Schmerzen werden durch Druck auf den Nerven vorübergehend gelindert. Die Kompressionsanästhesie, die in der Form der Ligatura fortis schon den alten Chirurgen bekannt war, spielt aber heute keine Rolle mehr[1]. Eine zweite Methode, Anästhesie zu erzielen, besteht in der Anämisierung. Die akute Anämie durch Unterbindung eines großen Gefäßes, z. B. der Cruralis, ist nach einiger Zeit von Anästhesie gefolgt. Dabei leiden zuerst die Endapparate, während die Nervenstämme auch bei vollständiger Unterbrechung der Blutzufuhr lange Zeit erregbar bleiben. Für sich allein ist aber die Anämisierung nicht im stande, in genügend kurzer Zeit komplette Anästhesie zu erzeugen. Bei der *Esmarch*schen Blutleere durch zentripetal fortschreitende Einwicklung der Glieder mit der elastischen Binde wirken Kompression und Anämie zusammen. Hingegen haben die lokale Verlangsamung resp. Unterbrechung des Kreislaufes durch Abschnürung von Gliedern und noch mehr die lokale Anämie durch Adrenalinwirkung indirekt eine sehr große Bedeutung für die Lokalanästhesie gewonnen, weil sie durch Resorptionshemmung die Wirksamkeit der Anaesthetica steigern und zugleich gefahrloser machen.

Anämisierung.

Kälteanästhesie Weiter ist extreme Kälte im stande, sowohl die Nervenendigungen als auch die Stämme unerregbar zu machen. Daß Glieder durch dauernden Kontakt mit Schnee und Eis gefühllos werden, ist eine alte Erfahrung. Praktisch verwertbar ist die Kälteanästhesie, die bei der Verdunstung leicht flüchtiger Flüssigkeiten durch Wärmeentziehung auf der Haut oder auf Schleimhäuten entsteht. Hierzu wird jetzt allgemein das Chloräthyl (vgl. auch S. 99) gebraucht.

Systematisch hat zuerst *James Arnott* 1849 die Kälte zur Erzeugung der lokalen Anästhesie verwendet, indem er eine Eis-Kochsalz-Mischung auf den zu anästhesierenden Hautbezirk einwirken ließ. *Richet* hat dann 1859 den praktisch entscheidenden Schritt zur Verwertung dieser Erfahrungen gemacht, indem er die Verdunstungskälte bei der Verdampfung von Äther auf der Haut zur Anästhesierung benützte, und *Richardson* verbesserte 1866 diese Technik durch Einführung des Ätherzerstäubers.

Die Wärmeentziehung bei der Kälteanästhesierung der Haut wird desto intensiver sein, je niedriger der Siedepunkt des verdampfenden Stoffes liegt. Die Durchfrierung der Haut läßt sich deshalb mit dem schon bei 12·5^0 siedenden Chloräthyl rascher herbeiführen als mit Äther. Das Chloräthyl (Aethylum chloratum, Äthylchlorid oder Kelen, C_2H_5Cl) ist eine farblose Flüssigkeit von brennend süßem Geschmack. Es ist sehr entzündlich! Chlormethyl, CH_3Cl, ist ein Gas. Mischungen der beiden Substanzen, deren Siedepunkt bei 2—0^0 liegt, werden wie Chloräthyl selbst verwendet, um rasche Anästhesierung zu erreichen. Chloräthyl und seine Mischungen werden in Glasröhren mit Schraubenverschluß in den Handel gebracht, aus denen bei Öffnung leicht ein Strahl auf das zu anästhesierende Gewebe gerichtet werden kann.

---

[1] Über die Brauchbarkeit der Kompressionsanästhesie für Amputationen unter Umständen, welche andere Methoden ausschließen, vgl. *Hellendal*, Med. Klinik 1918, Nr. 45, S. 1119.

Unter dem Einfluß der niedrigen Temperatur kontrahieren sich zuerst die glatten Muskeln der Haut und der Gefäße; die Haut wird blaß. Bei längerer Einwirkung hingegen rötet sich die Haut. Wird die Abkühlung aber bis unter den Gefrierpunkt der Gewebe fortgesetzt, so wird die Haut plötzlich durch Eisbildung weiß und hart. Dabei erlischt die Funktion der sensiblen Nervenendigungen, die Circulation stockt und das Gewebe wird gefühllos. Anämie und Kälte wirken also zur Erzeugung der Anästhesie zusammen. Bei allzu langer Dauer der Erfrierung entsteht aber die Gefahr der Gangrän. Auch ruft die rasche Durchfrierung des Gewebes zunächst starken Schmerz hervor, während eine langsame Abkühlung und Durchfrierung auch reizlos möglich ist. Der der Anästhesie vorangehende Schmerz ist daher beim Ätherspray geringer als beim Chloräthyl. Bei Wiederauftauen entstehen abermals Hyperämie und Nachschmerz. *der Haut,*

Eine eigentliche Durchfrierung und komplette Kälteanästhesie ist nur an der Haut möglich, da stark von Blut durchströmtes Gewebe der Tiefenwirkung der Kälte eine Grenze setzt. An Schleimhäuten ist die Kälteanästhesie deshalb desto unvollkommener, je hyperämischer sie bei Entzündungszuständen sind. Dennoch leistet die Durchfrierung der oberflächlichen Schichten bei kleinen Eingriffen von kurzer Dauer, z. B. Punktionen, Incisionen, Spaltung von Abscessen u. s. w. und besonders in der Zahnheilkunde wertvolle Dienste. *der Schleimhäute.*

Bis zur Mitteilung *Kollers* über die Cocainanästhesie am Auge (1884) beschränkte sich die Lokalanästhesie auf die erörterten Methoden, d. h. im wesentlichen auf die Anwendung der Kälte. Erst die Kenntnis der Cocainwirkung lehrte die Möglichkeit einer elektiven Beeinflussung der sensiblen Nervenapparate durch chemische Substanzen. *Anästhesie durch chemische Einwirkungen.*

Eine jede Substanz, welche durch Umsetzung mit den Zellbestandteilen eine Veränderung in dem chemischen Gefüge des Protoplasmas hervorruft, wird beim Kontakt mit dem Gewebe auch die Funktion der Nervenendigungen stören müssen. Alle Substanzen also, die mit starken chemischen Affinitäten zu den Bestandteilen des Protoplasmas begabt sind und die wir später als Ätzmittel genauer besprechen werden, bewirken deshalb zugleich mit allgemeiner Gewebeschädigung auch an den sensiblen Elementen anfänglich heftige Reizung (Schmerz) und nachträgliche Gefühllosigkeit resp. dauernde Vernichtung der Funktion. Die Anästhesie ist in diesem Falle eine Folge des Zelltodes der sensiblen Elemente. Man wird deshalb eigentliche Ätzmittel nicht zur Anästhesierung verwenden können. Da die Nervenendigungen aber empfindlicher reagieren als andere Gewebselemente, so werden sie von den allgemeinen Zellgiften, z. B. von eiweißfällenden Substanzen, schon beim Kontakt mit relativ geringen Konzentrationen angegriffen, so daß gewisse Ätzgifte in großer Verdünnung anästhesierend wirken können, ohne zunächst andere Gewebsbestandteile zu schädigen. Ein Beispiel dafür ist die unerwünschte Einwirkung von Carbolsäurelösungen, welche die Epidermis leicht durchdringen und an der Haut auch in solchen Verdünnungen Brennen und später Schrumpfung und Unempfindlichkeit hervorrufen, die sonst noch nicht schädigend einwirken. Umschläge mit 1—2%iger Carbolsäure anästhesieren bei längerem Kontakt die Haut, können aber dabei auch Gangrän zur Folge haben. *Ätzmittel.*

Anaesthetica dolorosa.

Die große Mehrzahl von Substanzen, welche überhaupt mit dem Protoplasma der peripheren Nervenelemente in Wechselwirkung treten, lähmt die Nervenapparate erst, nachdem sie anfänglich Schmerz und Reizung hervorgerufen hat. Ein typisches Beispiel dafür ist das Ammoniak, welches freiliegende sensible Nervenelemente im Gegensatz zu den motorischen in specifischer Weise erregt (*Grützner*[1]), nach einiger Zeit aber zu einer weitgehenden Anästhesie führt (*Gradenwitz*[2]). Solche Substanzen, die zuerst Schmerz und dann erst Anästhesie im betroffenen Gebiete erzeugen, nannte *Liebreich*[3] Anaesthetica dolorosa. Sehr zahlreiche chemisch differente Substanzen gehören zu ihnen, z. B. auch vermöge ihrer Beziehung zu den Lipoiden des Nervensystems die Narkotica: Chloroform, Chloralhydrat, Paraldehyd u. s. w.[4]

Versuche an der Cutis.

Man prüft diese Verhältnisse am besten nach dem Vorgange *Schleichs* durch die Injektion blutwarmer Lösungen in die menschliche Cutis, die wegen ihres Reichtums an Nervenendigungen sich zu solchen Versuchen besonders eignet[5]. Bei der Injektion hebt sich das durchtränkte Cutisgebiet als blasse Quaddel über das Niveau der Haut. Zu den anfangs schmerzerregenden und später anästhesierenden Substanzen gehört auch das destillierte Wasser; nach kurzdauerndem Schmerz entsteht eine etwa 15 Minuten andauernde Gefühllosigkeit der Quaddel. Bei Salzzusatz verringert sich der Injektionsschmerz sowie die Sensibilitätsherabsetzung, aber erst bei 0·9%iger NaCl-Lösung, d. h. wenn die Flüssigkeit der osmotischen Spannung der Gewebe entspricht, wird die Injektion schmerzlos und hinterläßt keine Anästhesie mehr. Steigt der NaCl-Gehalt über 0·9% an, so nehmen Reiz und Lähmung an den sensiblen Nervenendigungen mit steigender Konzentration wieder zu. Die Ursache dieses Verhaltens liegt in der Quellung resp. in der Wasserentziehung, welche anisotonische, d. h. dem osmotischen Druck des Blutes nicht entsprechende Lösungen in den Geweben hervorrufen. Daß in der Tat, ganz abgesehen von den chemischen Wirkungen der verschiedenen Salze, Alkalien, Säuren und organischen Stoffe, schon die „physikalischen“ Wirkungen von Quellung und Wasserentziehung die Nervenelemente zu reizen und danach zu lähmen vermögen, geht aus den Untersuchungen von *Braun*[6] hervor, der bei der Injektion sehr verschiedener Substanzen den Indifferenzpunkt immer bei der physiologischen, d. h. dem Blute isotonischen Konzentration fand. Nur dann wird der Quellungsschmerz und jede nachfolgende Gewebsschädigung vermieden.

Anisotonische Lösungen.

Cocain.

Der großen Anzahl der Anaesthetica dolorosa steht eine kleine Zahl von Substanzen gegenüber, die elektiv auf die peripheren sensiblen Apparate einwirken und dieselben, ohne sie merklich zu reizen, vorübergehend zu lähmen vermögen. Man hat diese Wirkung zuerst beim Cocain aus den Cocablättern kennen gelernt. Sie findet sich aber auch bei zahlreichen synthetisch dargestellten Körpern, die dem Cocain in ihrer Konstitution

---

[1] *Grützner, Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58.

[2] Vergleichende Messungen der anästhesierenden Substanzen vgl. bei *Gradenwitz*, Inaug.-Diss. Breslau 1898.

[3] *Liebreich*, Verhandl. d. 7. Kongr. f. inn. Medizin 1888, S. 245.

[4] *O. Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 380.

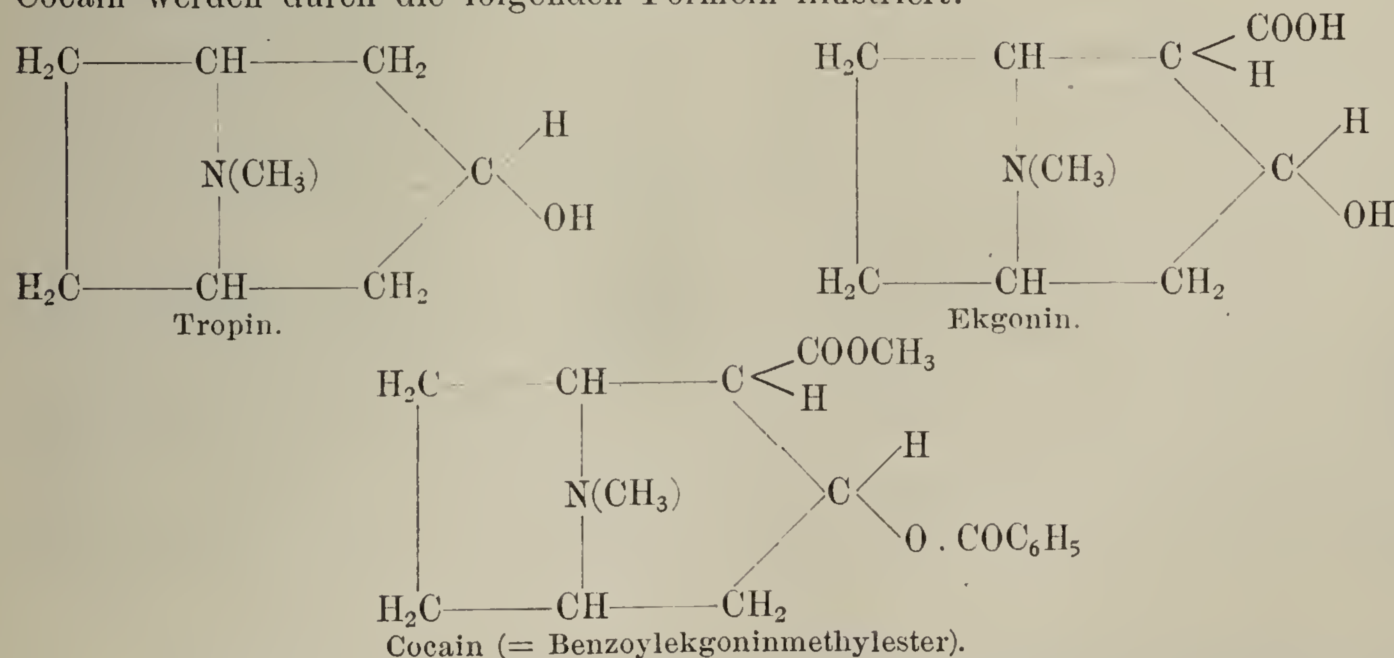
[5] Vgl. darüber *Heinze, Virchows* Arch. 1898, Bd. 153 und *Braun*, Arch. f. klin. Chir. 1898, Bd. 57.

[6] *Braun*, a. a. O. und Die Lokalanästhesie, 3. Aufl. Leipzig 1913, S. 50 ff.

mehr oder weniger nahestehen; und seitdem man es gelernt hat, darauf zu achten, haben sich auch zahlreiche andere Substanzen als lokal anästhesierend erwiesen, z. B. auch viele Alkaloide (Morphin und andere Opiumalkaloide, Dionin, Strophanthin u. a.[1]). Besonders den Chinaalkaloiden kommt die cocainartige Wirkung auf Nervenendigungen in ausgesprochener Weise zu; eine 3 %ige Lösung von Chininum hydrochloricum erzeugt bei subcutaner Injektion anfangs Schmerz, dann anhaltende Anästhesie, die auch therapeutisch verwertbar erscheint (*Schepelmann*[2]). Auch hat man neuerdings Derivate des Hydrochinins als Lokalanaesthetica versucht (*Morgenroth* und *Ginsberg*[3]).

Die Cocablätter stammen von Erythroxylon Coca, einem im tropischen Südamerika, besonders in Peru und Bolivien einheimischen Strauche, der den Eingeborenen Südamerikas als heilig galt und ihnen als unentbehrliches Genußmittel diente. Die Blätter werden von den Eingeborenen mit Pflanzenasche oder mit Kalk gemischt gekaut. Sie schreiben dem Cocakauen die wunderbarsten Wirkungen zu; es soll die Körperkraft heben, arbeitslustiger und heiterer machen, vor allem aber zu Anstrengungen ohne Ermüdung und zum Ertragen von Hunger und Durst befähigen. Zahlreiche Forschungsreisende haben dies bestätigt. Auf Grund solcher Mitteilungen wurden die Cocablätter auch in Europa vielfach geprüft, doch kam man anfangs nur zu negativen Resultaten, da man von der falschen Fragestellung ausging, ob die Bestandteile der Blätter bei der Nahrungszufuhr als Sparmittel dienen könnten. *Herkommen.*

Das Cocain, welches von *Wöhler* und seinen Schülern *Niemann* und *Lossen* 1860 zuerst aus den Cocablättern dargestellt wurde, kommt in den Cocablättern etwa zu ½ % vor. Das gut krystallisierende und in Wasser schwer lösliche Alkaloid gibt leichtlösliche Salze, von denen das Cocainum hydrochloricum therapeutisch angewandt wird. In seiner Konstitution steht es dem Atropin nahe. Es ist wie dieses eine esterartige Verbindung und zerfällt beim Kochen mit Säuren oder Alkalien in die Base Ekgonin, Benzoesäure und Methylalkohol. Das Ekgonin steht dem Tropin chemisch nahe, jener Base, die neben der Tropasäure bei der Zersetzung des Atropins entsteht. Die Grundlage beider Basen ist ein Doppelring, den man sich durch den Zusammentritt des 5gliedrigen Pyrrolidinringes mit dem 6gliedrigen Piperidinring entstanden denken kann. Das Ekgonin ist Tropincarbonsäure und die nahen konstitutionellen Beziehungen zwischen Atropin und Cocain werden durch die folgenden Formeln illustriert: *Chemisches.*



[1] Vgl. *Wiki*, Journal de physiologie et pathologie générale 1913, Bd. 15, S. 845.
[2] *Schepelmann*, Therapie der Gegenwart 1911, S. 545.
[3] *Morgenroth* u. *Ginsberg*, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 8.

Das Benzoylekgonin wirkt nicht lokal anästhesierend. Die typische Cocainwirkung entsteht vielmehr erst durch Veresterung des Benzoylekgonins, z. B. mit Methyl. Wie das Cocain, der Methylester des Benzoylekgonins, wirkt auch der Äthylester und andere Homologe (*Poulsson*[1]). Wie an die Veresterung ist die Wirksamkeit des Moleküls auch an die Gegenwart der Benzoesäuregruppe gebunden, denn bei dem Ersatz des Benzoyls durch andere Säureradikale wird die anästhesierende Wirkung abgeschwächt oder geht vollständig verloren.

Historisches. Die therapeutisch wichtigste Eigenschaft des Cocains ist seine lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven. Die Lokalanästhesie durch Cocain hat durch die schrittweise rationelle Vervollkommnung ihrer Anwendungsmethoden für die allgemeine Chirurgie immer größere Bedeutung gewonnen und ist heute zu einer überaus wertvollen Ergänzung der Inhalationsanästhesie geworden.

Die Entdeckung der anästhesierenden Eigenschaften des Cocains bietet ein interessantes Beispiel, wie langsam sich oft eine naheliegende Erkenntnis Bahn bricht, und wie eine Entdeckung schon längst gemacht sein kann, ohne daß ihre Bedeutung richtig erkannt wird. *Wöhler*[2], der das Cocain rein dargestellt hatte, schrieb ganz klar bei der Schilderung seiner Eigenschaften: „Es schmeckt bitterlich und übt auf die Zungennerven eine eigenartige Wirkung aus, so daß die Berührungsstelle vorübergehend wie betäubt, fast gefühllos wird." Auch beim Kauen der Cocablätter wurde die lokale Anästhesie beobachtet (*de Marle* 1862, *Scherzer* 1865). *Moreno y Mays*[3] und später *v. Anrep*[4] konnten die anästhesierende Wirkung auch im Tierexperimente erweisen, und *v. Anrep* stellte im Selbstversuch die Unempfindlichkeit einer Hautstelle gegen Nadelstiche nach subcutaner Injektion fest. Aber erst seit der epochemachenden Mitteilung des Wiener Augenarztes *Koller*, der 1884 die praktische Verwertbarkeit dieser Beobachtungen zeigte, fand die Cocainanästhesie rasch Eingang in die Augenheilkunde, die Laryngologie u. s. w. und zuletzt auch in die Chirurgie.

Allgemeine Charakteristik der Cocainwirkung. Das Cocain ist ein allgemeines Nervengift. Bei seiner Verteilung vom Blute aus, z. B. nach intravenöser Injektion, wirkt es nicht bloß auf die sensiblen Nervenendigungen, sondern auf alle Teile des Nervensystems, und der Schwellenwert der wirksamen Konzentration ist für die sensiblen Endapparate dabei nicht wesentlich niedriger als für das centrale Nervensystem. Bringt man Cocain dagegen lokal in Kontakt mit den Nervenendigungen und Nervenfasern des Gewebes, so werden zunächst die sensiblen Elemente aus der Funktion ausgeschaltet, das centrale Nervensystem aber nur dann affiziert, wenn gleichzeitig ein genügend großer Anteil der angewandten Cocainmenge in die allgemeine Circulation gelangt. Für die Wirksamkeit der Lokalanaesthetica ist es deshalb entscheidend, daß an bestimmter Stelle der sensiblen Leitung eine zu ihrer Unterbrechung hinreichende Konzentration hergestellt werden kann, ohne daß die gleichzeitige Resorption das Centralnervensystem in Gefahr bringt.

Auch an den nervösen Endapparaten und Leitungsbahnen erweisen sich die Mittel dieser Gruppe insofern als allgemeine Nervengifte, als zwischen der Empfindlichkeit der sensiblen und motorischen Elemente nur eine quantitative Differenz besteht, aber doch beide der „Cocainwirkung" unterliegen. Doch unterscheiden sich die Lokalanaesthetica durch die höhere Empfindlichkeit der peripheren sensiblen Nervenelemente von den Narkoticis, bei denen ein solcher Unterschied

---

[1] *Poulsson,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 301.
[2] *Wöhler,* Annalen der Chemie u. Pharmazie 1860, Bd. 114, S. 216.
[3] *Moreno y Mays,* Thèse de Paris 1868.
[4] *v. Anrep, Pflügers* Arch. 1880, Bd. 21, S. 38.

in der Reaktion sensibler und motorischer Elemente nicht besteht. während das centrale Nervensystem gegen ihre Wirkung etwa sechsmal empfindlicher ist als das periphere (*O. Gros*[1]).

Eindringen in die Gewebe. Für die lokale Einwirkung auf die Nervenendapparate im Gewebe ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß den Cocainsalzen im Gegensatz zu den meisten anderen Alkaloidsalzen die Fähigkeit zukommt, sehr leicht in die lebenden Zellen einzudringen und sich daher leicht in den Geweben zu verbreiten.

Nach den Untersuchungen von *Gros*[2] dringt nicht das Cocainsalz als solches, sondern die durch hydrolytische Spaltung in der Lösung entstandene freie Base in die Zellen ein. Je stärker die verschiedenen Salze der Anaesthetica hydrolytisch gespalten sind, desto rascher und intensiver wirken demgemäß ihre Lösungen. *Gros* empfiehlt deshalb für gewisse Zwecke die Anwendung des Novocainbicarbonats an Stelle von Novocainsalzen (vgl. S. 152) stärkerer Säuren.

Die Haut des Menschen ist allerdings undurchgängig für Cocain infolge der Verhornung ihrer äußeren Schicht: in alle lebenden Zellen dringt das Cocain aber leicht ein und vermag deshalb auch von der Oberfläche der unverletzten Schleimhäute aus die peripheren sensiblen Elemente zu treffen. Ganz ähnlich wie die Schleimhäute verhält sich die drüsenreiche, stets feuchte und zum Austausch von Gasen sowie zur Aufnahme und Ausscheidung wässeriger Lösungen befähigte Froschhaut. Sie ist deshalb zur Demonstration der anästhesierenden Eigenschaften des Cocains geeignet (*Gradenwitz*[3]).

Experiment an der Froschhaut. An Rückenmarksfröschen erfolgen bekanntlich die Reflexe nach sensiblen Hautreizen, z. B. Eintauchen in $^1/_6$% HCl sehr prompt. Wird nun die Haut einer Froschpfote vorher mit Cocain bespült, so wird dieses Bein beim Eintauchen in die Säure (*Türk*scher Versuch) erst viel später angezogen als das andere, und nach genügender Dauer der Cocainwirkung löst auch der stärkste Säurereiz keine Reflexbewegung mehr aus, es ist komplette Anästhesie eingetreten. Das Experiment gelingt nach Unterbrechung der Circulation im Froschkörper noch besser, weil die Cocainwirkung auf das Centralnervensystem durch Aufnahme in das Blut dann auch bei langer Dauer der Einwirkung nicht zu fürchten ist. Daß das Ausbleiben der Reaktion auf den Säurereiz nicht durch Lähmung des Rückenmarks bedingt ist, lehrt der Kontrollversuch an dem anderen nicht cocainisierten Bein; daß es sich auch nicht um eine Lähmung motorischer Nervenelemente in der cocainisierten Extremität handelt, ergibt sich aus ihrer intakten motorischen Reaktion bei Reizung anderer Stellen der Froschhaut.

Lokale Aufhebung der Reflexe. Auch andere sensible Nervenendigungen werden neben den schmerzempfindenden durch Cocain gelähmt; so die Endigungen der Tastnerven, der Geschmacks- und Geruchsnerven (*Zwardemaker*[4]). Die Reflexe von seiten der Schleimhautnerven bleiben z. B. an der Conjunctiva aus. Läßt man Ammoniak auf die Nasenschleimhaut eines Kaninchens einwirken, so tritt in der Norm exspiratorischer Atemstillstand ein; dieser durch Reizung der sensiblen Trigeminusendigungen in der Schleimhaut ausgelöste Reflex bleibt nach Cocainisierung der Nasenschleimhaut aus (*Loewy* und *Müller*[5]), und man hat deshalb

---

[1] *O. Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 380 und Bd. 63, S. 80.

[2] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80 und Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

[3] *Gradenwitz*, a. a. O.

[4] *Zwardemaker*, zit. nach *Braun*, Die Lokalanästhesie, S. 86.

[5] *Loewy* u. *Müller* (Münchner med. Wochenschr. 1903, Nr. 15) haben diesen Versuch mit dem cocainartig auf die sensiblen Nervenendigungen wirkenden Johimbin angestellt.

vorgeschlagen, die analogen störenden Reflexe bei der Inhalationsanästhesie durch Cocainisierung zu vermeiden. Für die Operationen am Kehlkopf, in der Nase u. s. w. ist es von großer Bedeutung, daß nicht bloß Schmerzlosigkeit, sondern auch Reflexlosigkeit die Eingriffe des Operateurs erleichtern.

Experiment an der Cutis. Mit der auf S. 134 erwähnten Prüfung an dem Gewebe der Cutis läßt sich zeigen, daß schon 0·005% Cocain (1 : 20.000) in 0·9%iger NaCl-Lösung das Schmerzgefühl in der Quaddel für längere Zeit aufhebt (*Braun* und *Heinze*[1]). Die Dauer der Anästhesie wächst mit der Konzentration der angewandten Cocainlösung und beträgt nach *Braun* bei 0·1% schon 15 Minuten, bei 1% etwa 25 Minuten. Ein kurzdauernder Schmerz geht der Anästhesie erst bei noch konzentrierteren Lösungen voraus.

Leitungsanästhesie. Das Cocain vermag durch die Markscheide in die Nervenstämme einzudringen und hebt ihr Leitungsvermögen auf, so daß der innervierte Bezirk aus der Sensibilität ausgeschaltet wird („Leitungsanästhesie" oder regionäre Anästhesie).

Die Leitungsbahnen sind dabei einer Leitungsunterbrechung um so leichter zugänglich, je dünner ihre bindegewebigen Scheiden sind. Deshalb unterliegen die feinsten Endnervchen der Cocainwirkung kaum weniger stark als die Endigungen selbst. In die größeren Nervenstränge wird das Anaestheticum aber langsamer eindringen; die Konzentration der Cocainlösung muß deshalb zur Anästhesierung der Nervenstämme eine höhere sein als bei der terminalen. Bei der endoneuralen Injektion tritt die Anästhesie hingegen schon bei Anwendung ganz verdünnter Lösungen sogleich ein.

Elektive Wirkung auf sensible Fasern. Das Cocain wirkt bei gleicher Konzentration auf die sensiblen Fasern des gemischten Nerven rascher als auf die motorischen ein. Auch liegt die wirksame Grenzkonzentration für die sensiblen Fasern niedriger als für die motorischen. Die sensiblen Elemente werden also von Cocain (*Alms*[2]) elektiv vergiftet.

Nach *Kochs*[3] wird die sensible Leitung am Ischiadicus des Frosches schon nach einer Minute aufgehoben, die motorische aber anfangs nicht verändert. Neuerdings hat *Dixon*[4] die größere Empfindlichkeit der zentripetalen Fasern am Ischiadicus des Kaninchens konstatiert und *Santesson*[5] in vergleichenden Versuchsreihen erwiesen, daß die sensible Leitung bei direktem Kontakt mit 5% Cocainlösung schon nach 15—18 Minuten so vollständig unterbrochen wird, daß auch stärkste tetanisierende Reizung peripher von der behandelten Stelle des Nerven keine Reflexe mehr auslöst, während die gleiche Konzentration die motorische Leitung noch nach etwa einer Stunde unverändert läßt.

Wir finden demnach nicht bloß verschiedene Reaktionen der motorischen und sensiblen Endigungen auf Gifte (Curare, Cocain), sondern auch verschiedene Reaktionen der Faserarten. Ein weiteres Beispiel dafür ist die Wirkung des Ammoniaks, das motorische Fasern fast gar nicht reizt, sensible aber stärker als Kalilauge oder Natronlauge (*Grützner*[6]).

---

[1] *Braun*, Arch. f. klin. Chirurgie 1898, Bd. 57 u. *Heinze, Virchows* Arch. 1898, Bd. 153. Über Versuche an Nervenendigungen in Schnittwunden vgl. *Grützner, Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58.

[2] *Alms, Dubois'* Arch. 1886.

[3] *Kochs*, Zentralblatt für klinische Medizin 1886, Bd. 7, S. 793.

[4] *Dixon*, Journal of Physiology 1905, Bd. 32, S. 87.

[5] *Santesson*, Festschrift für *Hammarsten*, 1906.

[6] *Grützner*, a. a. O., *Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58.

Man könnte die Ursache dieser verschiedenen Reaktion beider Faserarten auch in einer schon physiologisch verschiedenen Anspruchsfähigkeit der Endapparate suchen, derzufolge die Erregung der zentripetalen Fasern in den Reflexapparaten des Centrums eine höhere Reizschwelle fände als die Erregung der motorischen Nerven an den Endapparaten in der Peripherie. Es wäre dann begreiflich, daß auch bei gleicher Herabsetzung der Leitfähigkeit beider Faserarten der gleiche künstliche Reiz am Centrum früher unwirksam wird als an den peripheren Erfolgsorganen. Aber *Dixon*[1] hat gezeigt, daß das Cocain auch unter den Vagusfasern die einen auswählt und die anderen intakt läßt, u. zw. werden hier durch das Gift die zentrifugalen herzhemmenden Fasern leitungsunfähig, während die zentripetalen Fasern, die mit dem Atmungscentrum und mit den Vasomotorencentren in Verbindung stehen, erregbar bleiben. Unter den zentrifugalen Gefäßnerven werden ferner die Vasodilatatoren rascher vom Cocain vergiftet als die Vasoconstrictoren. *Verschiedene Reaktion der Faserarten.*

Es bleibt also nichts anderes übrig, als eine Verschiedenheit der chemischen Reaktion in den einzelnen Fasergattungen anzunehmen. Bei der leichteren Beeinflußbarkeit der sensiblen Fasern durch das Cocain handelt es sich übrigens nur um die maximale Ausprägung eines allgemein gültigen Gesetzes, da sich das gleiche Verhalten der beiden Faserarten z. B. auch bei den Anaestheticis, Äther und Chloroform wiederfindet (*Pereles* und *Sachs*[2], *Joteyko* und *Stefanowska*[3]) und ebenso bei Aconitin (*Dixon*). Ja, auch die sensiblen Elemente des Rückenmarks und des Gehirns zeigen im Vergleich zu den motorischen eine größere Empfindlichkeit gegen Gifte; denn Äther und Chloroform lähmen z. B. die sensible Sphäre des Großhirns (*Hitzig*) sowie die sensible Seite des Reflexbogens im Rückenmark (*Bernstein*), bevor die motorische Reizbarkeit erlischt (vgl. S. 73). Es scheint also, daß ganz allgemein die rezeptiven nervösen Organe einer Lähmung durch chemische Angriffe leichter zugänglich sind als die motorischen.

Während das Cocain somit die sensiblen Nervenendigungen elektiv vergiftet, schädigt es die anderen Gewebszellen niemals dauernd, wenn nicht etwa allzu konzentrierte oder zersetzte Lösungen zur Anwendung kommen. Andere, dem Cocain nahestehende Substanzen (Orthoformgruppe, Stovain) sind nicht so frei von solchen Nebenwirkungen. *Wirkung auf andere Gewebselemente,*

Außer den nervösen Elementen in den Geweben werden nur noch die Gefäße von der lokalen Cocainwirkung betroffen. Die Gefäße kontrahieren sich und dadurch wird der Blutgehalt des vergifteten Gewebes wesentlich vermindert, hyperämische und geschwellte Schleimhäute erblassen und schwellen ab. Diese Nebenwirkung des Cocains ist schon an und für sich für viele Zwecke von größtem Wert, weil dadurch die von Schleimhaut ausgekleideten Höhlen, z. B. die Nasenhöhle, für chirurgische Eingriffe besser zugänglich werden. Die Anämie unterstützt aber auch die anästhesierende Wirkung, indem sie die Resorption des Cocains aus dem Gewebe verlangsamt und es am Orte seiner Applikation länger festhält. Die große Bedeutung der verschiedenen Blutfülle der Gewebe für den Eintritt der Cocainanästhesie ergibt sich daraus, daß die Anästhesie z. B. am Auge bei entzündlicher Hyperämie viel schwerer zu stande kommt, ja ganz ausbleiben kann. Deshalb wird die günstige Wirkung des Cocains auf die Gefäße mit großem Vorteil durch den Zusatz von Adrenalin verstärkt. Den Ersatzmitteln des Cocains geht aber die anämisierende Wirkung ab, und sie verringern auch, mit Ausnahme des Novocains, die gefäßverengernde Kraft des Adrenalinzusatzes. Die Überlegenheit, die dem Cocain in diesem Punkte vor den meisten seiner Ersatzmittel zukommt, ist von großer praktischer Bedeutung. *auf die Gefäße.*

[1] *Dixon*, Journal of Physiology 1905, Bd. 32, S. 87.
[2] *Pereles* u. *Sachs*, *Pflügers* Arch. 1882, Bd. 52.
[3] *Joteyko* u. *Stefanowska*, Ann. Soc. roy. des sciences med. Bruxelles 1901, X.

Resorptive Wirkung des Cocains. Auch bei allgemeiner Vergiftung mit Cocain läßt sich die Aufhebung der Erregbarkeit peripherer sensibler Apparate nachweisen (*A. W. Meyer*[1]). Das Cocain ist aber doch nicht einem Curare der sensiblen Nervenendigungen zu vergleichen, denn bei gleichmäßiger Verteilung des Giftes vom Blute aus werden nicht die sensiblen Nervenendigungen allein ausgeschaltet wie die motorischen durch Curare, sondern das Centralnervensystem wird neben den Nervenendigungen mehr oder weniger mitbetroffen. Nur durch lokale Applikation, bei der das Cocain mit den sensiblen Nervenendigungen und Bahnen in stärkerer Konzentration zusammentrifft als mit dem centralen Nervensystem, kann die Sensibilität gefahrlos ausgeschaltet werden. Auf der großen Empfindlichkeit des Centralnervensystems beruhen dagegen die toxischen Nebenwirkungen, die man bei der Cocainanwendung beobachtet, falls zu große Mengen des Giftes zur Resorption kommen.

Wirkung auf das Centralnervensystem. Die Wirkung des Cocains auf das Centralnervensystem besteht in einer anfänglichen Erregung und in einer nebenhergehenden und nachfolgenden Lähmung verschiedener Funktionen. An höherstehenden Versuchstieren beobachtet man nach kleinsten Gaben Erregungserscheinungen der Großhirnrinde: große Unruhe, Halluzinationen und Bewegungstrieb. Auch am Menschen kann die Resorption zu großer Cocainmengen (Maxim.-Dosis 0·05 *g* pro dosi, 0·15 *g* pro die) zur Verwirrtheit, Neigung zum Lachen etc. (Cocainrausch) und endlich zu Delirien führen. Die erregende Wirkung kleiner Gaben auf die Großhirnrinde spielt sicherlich eine gewisse Rolle bei dem Gebrauch der Cocablätter als Genußmittel; daneben aber hängt die Unterdrückung des Hungergefühles, die in allen Berichten über den Cocagebrauch bei den Eingeborenen Südamerikas hervortritt, auch von der Abstumpfung der von den sensiblen Magennerven ausgehenden Sensationen ab. *Therapeutische Anwendung.* Therapeutisch hat man die innerliche Anwendung des Cocains zur Anästhesierung der Magenschleimhaut verwendet, um Magenschmerzen zu unterdrücken und Brechreize zu mildern, welche vom Magen ausgehen. Man hat auch versucht, die erregende Wirkung kleiner Gaben auf die Großhirnrinde bei Depressionszuständen therapeutisch zu verwenden, insbesondere auch gegen die Abstinenzerscheinungen beim Morphinismus. Es hat sich aber gezeigt, daß dem Cocain die Gefahr der Angewöhnung fast in noch höherem Grade zukommt wie dem Morphin, und daß die Anwendung des Cocains zu einer Cocainsucht[2] führt, deren verderbliche Folgen man auch bei dem Mißbrauch des Cocakauens ähnlich dem Morphinismus beobachtet hat.

Die Wirkung vergiftender Gaben von Cocain auf den Warmblüter ist im ersten Stadium durch klonische Krämpfe und Verlust des *Cocainvergiftung am Tier.* Bewußtseins charakterisiert; die Pulsfrequenz ist beschleunigt (Acceleransreizung), der Blutdruck erhöht, die Pupille erweitert (Reizung der

[1] *A. W. Meyer*, Arch. f. klin. Chir. 1914, Bd. 105, S. 170; vgl. auch *C. Ritter*, Berliner klin. Wochenschr. 1909 und Arch. f. klin. Chir. 1910, Bd. 96, S. 928, sowie *Kast* und *S. J. Meltzer*, Berliner klin. Wochenschr. 1907, S. 660.

[2] Über negative Versuche, an Versuchstieren Gewöhnung an Cocain herbeizuführen, und über die bei einzelnen Tierarten durch dauernde Zufuhr entstehende Cocainempfindlichkeit vgl. *Grode*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 172.

Sympathicusendigungen), die Körperwärme gesteigert. Im Tierexperiment läßt sich der Ursprung der Krämpfe in der Großhirnrinde erweisen, da sie nach Großhirnexstirpation ausbleiben (*Feinberg* und *Blumenthal*[1], *Morita*[2]) und auch an neugeborenen Tieren fehlen, bei denen die Rindenregion noch unerregbar ist. Den Krämpfen folgt ein Lähmungsstadium mit tiefem Koma, Verlust der Sensibilität und Motilität, Schwinden der Reflexe. Endlich erfolgt der Tod durch Lähmung des Atemcentrums.

Cocainvergiftung am Menschen.

Auch am Menschen sind schwere Vergiftungen durch ein Nebeneinander von Bewußtlosigkeit und von Krämpfen mit Dyspnöe charakterisiert. Beim anfänglichen Überwiegen der Erregungszustände kann es zu tobsuchtartigen Zuständen oder zu heftigen epileptiformen Krämpfen mit Bewußtlosigkeit kommen, außerdem besteht extreme Blässe, Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung und Exophthalmus[3]. Bei schweren Vergiftungen überwiegt allmählich die Lähmung. Von diesen Vergiftungsbildern bei allmählicher Resorption schwer toxischer Mengen, z. B. bei der subcutanen Einführung von 0·2—0·3 *g* Cocainum hydrochloricum, unterscheidet sich der Verlauf bei sehr schneller Resorption, z. B. von Schleimhautwunden aus. In solchem Falle kann sich das Vergiftungsbild sehr symptomarm abspielen, die Vergifteten fallen sogleich in Ohnmacht, das Gesicht wird extrem blaß und unter kurzdauernden Krämpfen kann der Tod nach wenigen Minuten eintreten. Bei rascher Resorption, z. B. nach subcutaner Anwendung, können schon 0·05 *g* vergiftend wirken.

Die ungenügende Beachtung der Verschiedenheiten in den Resorptionsbedingungen des Cocains je nach Art seiner Anwendung und je nach dem Zustande der resorbierenden Schleimhaut hat zu der Annahme geführt, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen dem Cocain gegenüber eine ganz besonders schwankende wäre. Viele Fälle von scheinbarer Idiosynkrasie dürften sich aber, wie *Braun*[4] hervorhebt, aus einer im Einzelfall besonders raschen Resorption erklären

Behandlung.

Die Behandlung der Cocainvergiftung ist rein symptomatisch. Gegen die Konvulsionen kann man Narkotica anwenden, deren Wirkung aber die Gefahr der späteren Lähmung noch steigert. Bei drohendem Atmungsstillstand wird die künstliche Respiration anzuwenden sein. Soweit es möglich ist, wird man selbstverständlich auch die weitere Resorption des Giftes zu verhindern suchen, z. B. nach Injektion in eine Extremität durch Abschnürung derselben, durch Abkühlung der Injektionsstelle oder bei der Aufnahme des Giftes von zugänglichen Schleimhäuten aus durch Ausspülung und Entfernung der noch nicht resorbierten Reste.

Vermeidung rascher Resorption bei der Lokalanästhesie.

Die Vergiftung des Centralnervensystems tritt erst ein, wenn das Alkaloid in einer bestimmten Konzentration im Blute circuliert. Dieser Schwellenwert braucht bei der lokalen Anwendung durchaus nicht erreicht zu werden, wenn man durch richtige Handhabung des Mittels dafür sorgt, daß die Resorption nur allmählich erfolgt, so daß die Entgiftung durch Zerstörung in der Leber (*Hatcher* und *Eggleston*[5])

[1] *Feinberg* u. *Blumenthal,* Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 166; vgl. dagegen *Tumass,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22, S. 107.

[2] *Morita,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 208.

[3] Vgl. dazu die Beziehung der Cocainwirkung zu Adrenalin, S. 179.

[4] *Braun,* Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. 3. Aufl. Leipzig 1913.

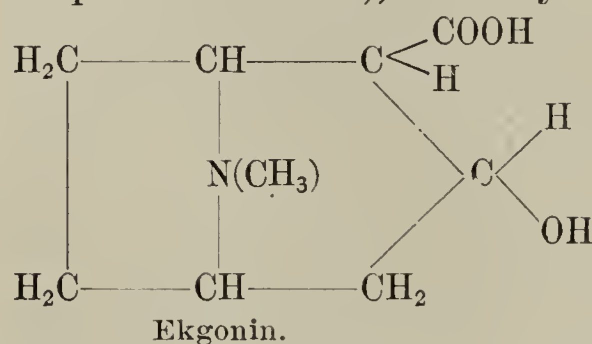
[5] *Hatcher* u. *Eggleston,* Journ. of Pharmac. and exp. Ther. 1919, Bd. 12, S. 405.

und durch Ausscheidung mit der Aufnahme Schritt halten kann. Durch die Resorptionshemmung erklärt sich auch die Herabsetzung der Vergiftungsgefahr durch den Zusatz von Adrenalin zu den Lösungen.

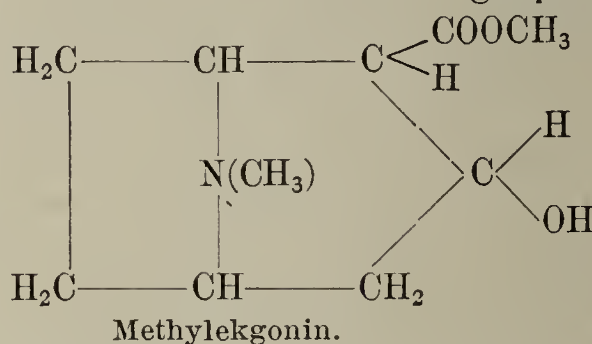
Entgiftung. Das Cocain scheint im Organismus nicht so rasch und vollständig zerstört zu werden, als man früher glaubte[1]. Kaninchen scheiden nach neueren Untersuchungen[2] 40—80% unverändert im Harn aus. Auf jeden Fall vermindern alle Hilfsmittel, welche eine Verzögerung der Resorption herbeiführen und dem Organismus Zeit verschaffen, die allmählich aufgenommenen Cocainmengen durch Ausscheidung und Zerstörung zu entgiften, in hohem Grade die Gefahr. In einfacher Weise zeigt dies ein Versuch von *Kohlhardt*[3], der an Kaninchen nach vorheriger Abschnürung eines Beines mit einem Gummischlauche eine sonst tödliche Cocainmenge subcutan injizierte und die Vergiftung nach Lösung des Schlauches desto milder verlaufen sah, je länger der abschnürende Schlauch liegen geblieben war. Ganz ähnlich gelingt es, sonst tödliche Cocainmengen bei der subcutanen Injektion unschädlich zu machen, wenn man die Resorptionswege durch Zusatz von Adrenalin, dem mächtigsten Gefäßverengerungsmittel, gleichsam versperrt, so daß das Cocain aus dem anämisierten Bezirk nur allmählich in den allgemeinen Kreislauf gelangt.

Ersatzmittel des Cocains. Von der Erkenntnis der Konstitution des Cocains ausgehend, ist man durch systematisches Studium der Frage, von welchen Atomgruppen im Molekül und von welcher Beziehung derselben untereinander die Wirkung auf die sensiblen Nervenenden abhängt, zu synthetischen Ersatzmitteln des Cocains gelangt, die im allgemeinen in gleichen Konzentrationen angewendet weniger giftig, billiger, in Lösung sterilisierbar und besser haltbar sind, aber auch schwächer wirken als das Cocain. Sie können das natürliche Alkaloid vielfach ersetzen oder in einzelnen Indikationen ergänzen.

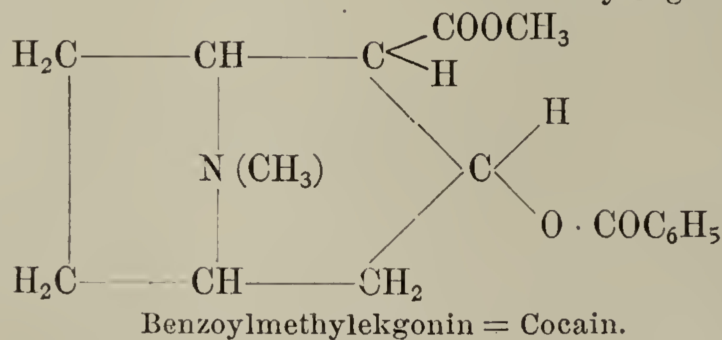
Konstitution des Cocains. Das Cocain wird durch starke Alkalien in eine Base Ekgonin (d. i. Tropincarbonsäure), Methylalkohol und Benzoesäure gespalten.



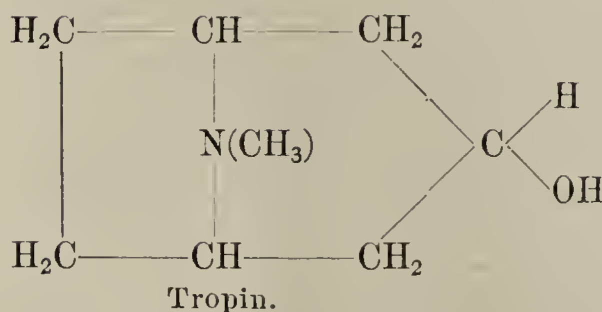
Ekgonin.



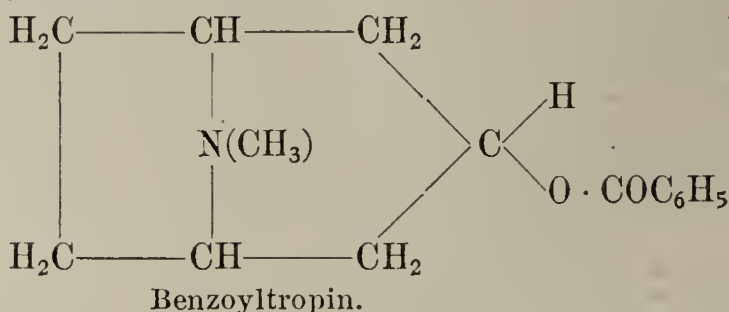
Methylekgonin.



Benzoylmethylekgonin = Cocain.



Tropin.



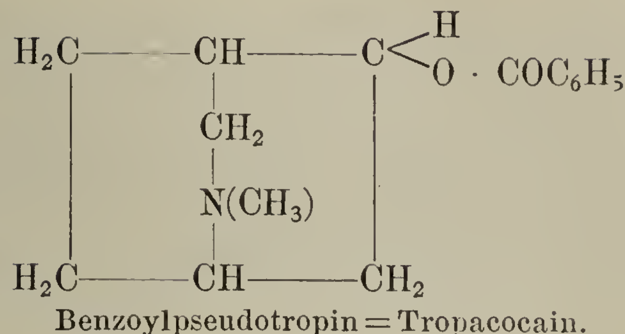
Benzoyltropin.

---

[1] Vgl. *Wiechowski,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 155.

[2] *Rifatwachdani,* Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 83.

[3] *Kohlhardt,* Verhandl. des deutschen Chirurgenkongresses 1901, S. 644; vgl. auch *Klapp,* ebenda 1904, S. 260; *Kleine,* Zeitschrift für Hygiene 1901, S. 36.



Benzoylpseudotropin = Tropacocain.

Das Methylekgonin ist unwirksam, die anästhesierende Wirkung entsteht erst durch Einführung des Benzoyls[1]. *Filehne* hatte gezeigt, daß nicht etwa ein beliebiger Säurerest die gleiche Rolle spielen kann; der Ersatz von Benzoyl durch andere aromatische Säurereste schwächt die Wirkung ab, der Ersatz durch aliphatische Säurereste hebt sie auf. Ekgoninester anderer Säuren in den Cocablättern, also unwirksame Nebenalkaloide des Cocains konnte *Einhorn* demgemäß durch Ersatz dieser anderen Säurereste durch Benzoyl in wirksames Cocain überführen[2]. Weiter hat die Entdeckung des Tropacocains in den javanischen Cocablättern, dessen basischer Kern, das Pseudotropin, d. i. eine stereoisomere optisch-inaktive Form des Tropins, wiederum mit der Benzoylgruppe verestert ist, die Wichtigkeit des Benzoyls für das Zustandekommen der Wirkung gelehrt. In der Tat konnte *Filehne* zeigen, daß auch andere benzoylierte Alkaloide, z. B. das Benzoyltropin, lokalanästhesierend wirken. Daraus war zu folgern, daß die Cocainwirkung durch den Zusammentritt gewisser N-haltiger basischer Komplexe mit der Benzoylgruppe entsteht. Ist in dem basischen Komplex, wie im Ekgonin, eine COOH-Gruppe enthalten, so muß ihre saure Natur durch Veresterung mit Methyl, Äthyl oder anderen Alkylradikalen paralysiert werden[3].

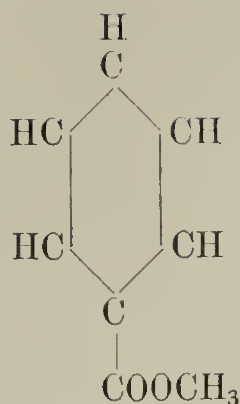
Tropacocain.

Untersuchungen von *Einhorn*[4] haben dann ergeben, daß die Fähigkeit, Anästhesie zu erzeugen, den basischen Estern der Benzoesäure ganz allgemein zukommt, wenn sie auch in sehr verschiedenem Grade ausgeprägt ist. Auch andere aromatische Ester besitzen sie. Praktisch brauchbar sind natürlich nur diejenigen Körper, deren Anästhesierungsvermögen stark genug ist und die dabei die Gewebe nicht in störendem Grade reizen; zur subcutanen und intraspinalen Anwendung ist überdies eine genügende Wasserlöslichkeit Vorbedingung.

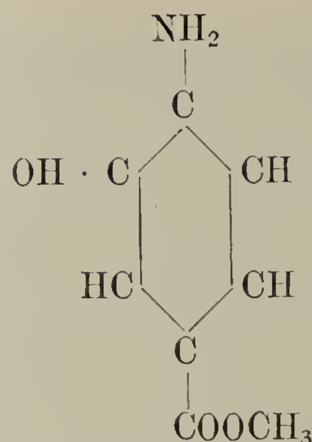
Einhorn und *Heinz*[5] prüften zunächst ganz einfach gebaute Derivate der Benzoesäure $C_6H_5 \cdot COOH$ und Oxybenzoesäure $C_6H_4 \cdot OH \cdot COOH$, in denen die komplizierten N-haltigen basischen Komplexe des Cocains, Tropacocains etc. durch die Amidogruppe ersetzt sind. So gelangten sie zu den Substanzen der Orthoformreihe. Diese Verbindungen werden als schmerzstillende Streupulver gebraucht, sind aber wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit und wegen ihrer gewebsreizenden Eigenschaften zu Injektionen ungeeignet.

Orthoformreihe.

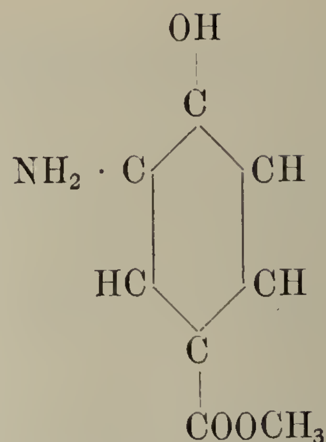
[1] *Filehne*, Berliner klin. Wochenschr. 1887. S. 107; *Ehrlich* u. *Einhorn*, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft 1894, S. 1870.
[2] Vgl. *Einhorn*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 4.
[3] Vgl. *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 301.
[4] *Einhorn*, *Liebigs* Annalen 1900, Bd. 311; 1902, Bd. 325 u. 1908, Bd. 359.
[5] *Einhorn* u. *Heinz*, Münchner med. Wochenschr. 1897, Nr. 34.



Benzoesäure-Methylester.

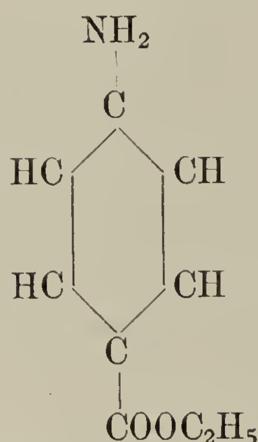


p-Amido-m-Oxybenzoesäure-Methylester od. Orthoform.

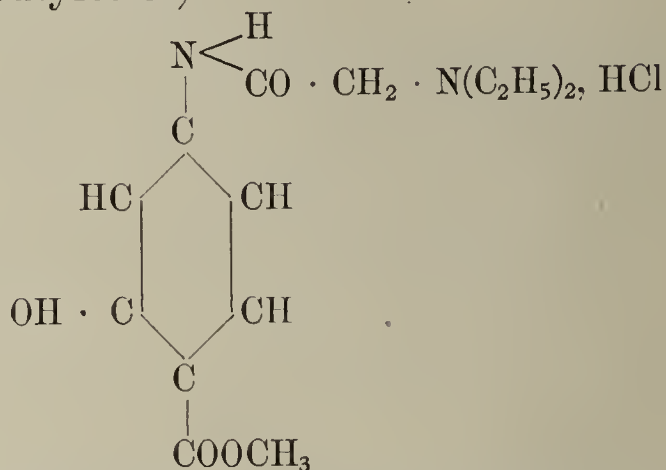


m-Amido-p-Oxybenzoesäure-Methylester od. Orthoform neu.

Anästhesin. Weitere Glieder dieser Reihe sind das besser lösliche Nirvanin (Diäthylglycyl-Amidooxybenzoesäure-Methylester) und das Anästhesin[1] (p-Amido-Benzoesäure-Äthylester) sowie die unlöslichen, als Pulver verwendbaren Propäsin (p-Amido-Benzoesäure-Propylester) und Cycloform (p-Amido-Benzoesäure-Isobutylester).



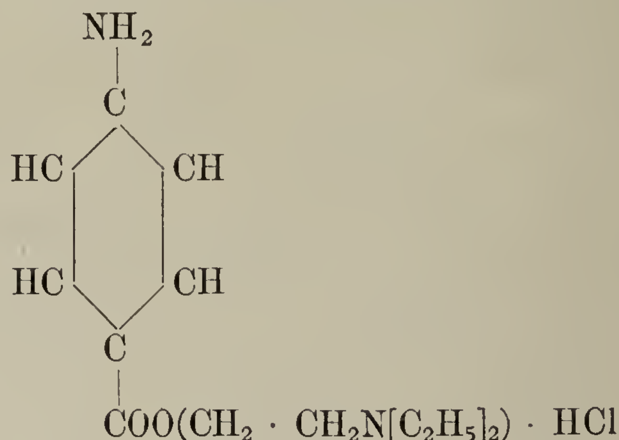
p-Amido-Benzoesäure-Äthylester od. Anästhesin.



Salzs. Salz des Diäthylglycyl-p-Amido-o-Oxy-Benzoesäure-Methylesters = Nirvanin.

Zu noch besser wasserlöslichen, anästhetisch wirksamen Verbindungen gelangte man durch die Darstellung von Benzoylderivaten der Aminoalkohole (Alkaminester der Benzoesäure). Dieser Weg führte

Novocain. *Einhorn*[2] zum Novocain, das sich unter den Ersatzmitteln des Cocains am besten bewährt hat[3]. Es ist das salzsaure Salz des Esters einer Amidobenzoesäure mit dem Diäthylaminoäthylalkohol.



Chlorhydrat des p-Amido-Benzoyl-Diäthylamido-Äthanols = Novocain.

---

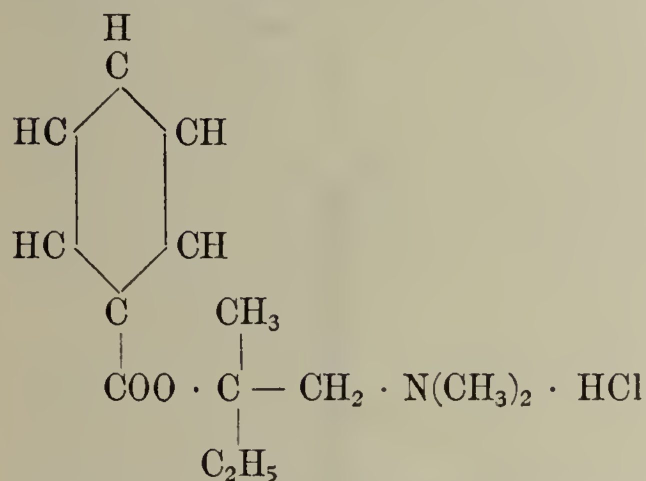
[1] Vgl. darüber *Dunbar*, Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 20, sowie *v. Noorden*, Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr. 17; *Spieß*, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 39.

[2] *Einhorn*, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1894, Bd. 27, S. 1873.

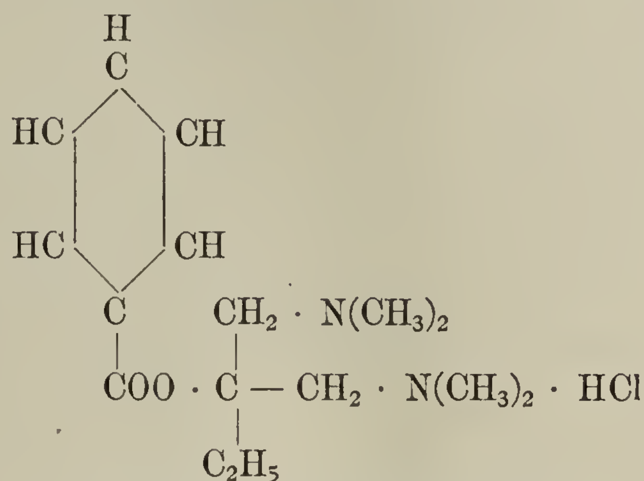
[3] *Biberfeld*, Med. Klinik 1905, Nr. 48 sowie *H. Braun*, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42.

Derselben Reihe gehören das Stovain (*Fourneau*[1]) an und das Alypin (*Hofmann* und *Impens*[2]). *Stovain und Alypin.*

In diesen Verbindungen findet sich die Benzoesäure in Esterbindung mit Abkömmlingen des tertiären Amylalkohols (mit dem Radikal des Pentanols, in das im Stovain eine Dimethylamidogruppe in eine Methylgruppe eingeführt, im Alypin die gleiche Substitution zweimal vorgenommen ist).

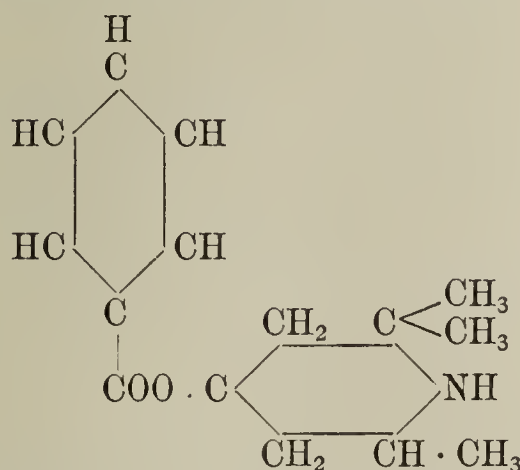


Chlorhydrat des Dimethylamido-Benzoylpentanols = Stovain.



Chlorhydrat des Tetramethyldiamino-Benzoylpentanols = Alypin.

Auch die schon früher eingeführten Eucaine (*Merling*) sind hierher zu rechnen. Das Lactat des β-Eucains *Eucain B,*



Trimethylbenzoyl-Oxypiperidin = Eucain B.

ist von genügender Löslichkeit und findet als gutes Lokalanaestheticum neben Cocain und Novocain vielfache Anwendung.

Die Cocainsalze werden durch Erhitzen leicht zersetzt, ihre Lösungen sind nicht gut haltbar. Die aus dem Studium der Cocainkonstitution hervorgegangenen Ersatzmittel sind dagegen sterilisierbar und geben haltbare Lösungen. Sie sind auch alle weniger giftig als das Cocain. Nach *Marshall*[3] stellt sich die Reihe ihrer Giftigkeit an Kaninchen bei intravenöser Injektion, also unter Ausschaltung aller Resorptionsverschiedenheiten wie folgt: das Cocain = 1·0 gesetzt, wäre die Giftigkeit von Alypin 0·9, von Stovain 055, Tropacocain 0·5, β-Eucain 0·4 und von Nirvanin und Novocain nur 0·3. *Anwendung.*

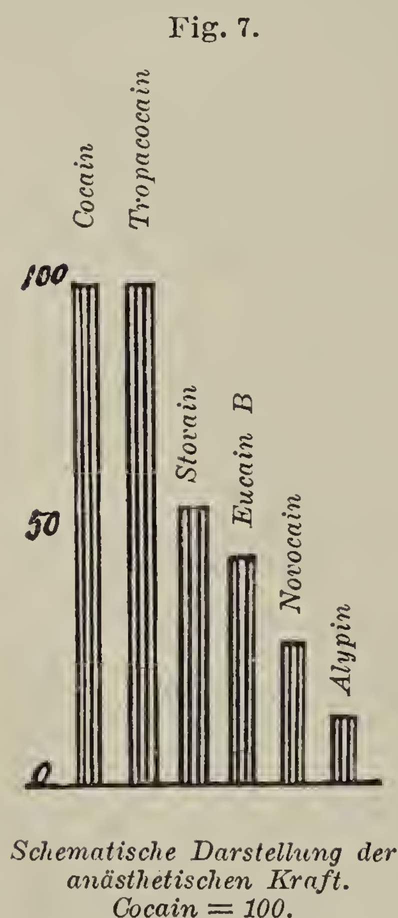
---

[1] *Fourneau*, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Paris, Febr. 1904.
[2] *Impens*, *Pflügers* Arch. 1905, Bd. 110, S. 21.
[3] *Marshall*, Festschrift zum 500jähr. Jubil. d. Univ. St. Andrews 1913; *Brocqu*, British Medical Journal, March 1909, erhielt bei subcutaner Injektion an Mäusen und Kaninchen nahezu die gleichen Zahlen.

Bei subcutaner Injektion an Meerschweinchen fanden *Hoffmann* und *Kochmann*[1] die Toxizität der meistgebrauchten Mittel dieser Gruppe im Vergleich zur Toxizität des Cocains so wie dies aus der beifolgenden graphischen Darstellung (Fig. 8) ersichtlich ist. Alle Cocainersatzmittel wirken aber auch schwächer anästhesierend als das Cocain, wie dies die graphische Darstellung in Fig. 7 nach Cutisversuchen am Menschen für die meistgebrauchten Substanzen zeigt. Das Verhältnis der anästhesierenden Kraft und Giftigkeit ist aber für die Cocainersatzmittel günstiger. Wenn z. B. das Novocain auch dreimal schwächer anästhesierend wirkt als Cocain, so wird dies durch die weit geringere Toxizität bei subcutaner Anwendung reichlich aufgewogen.

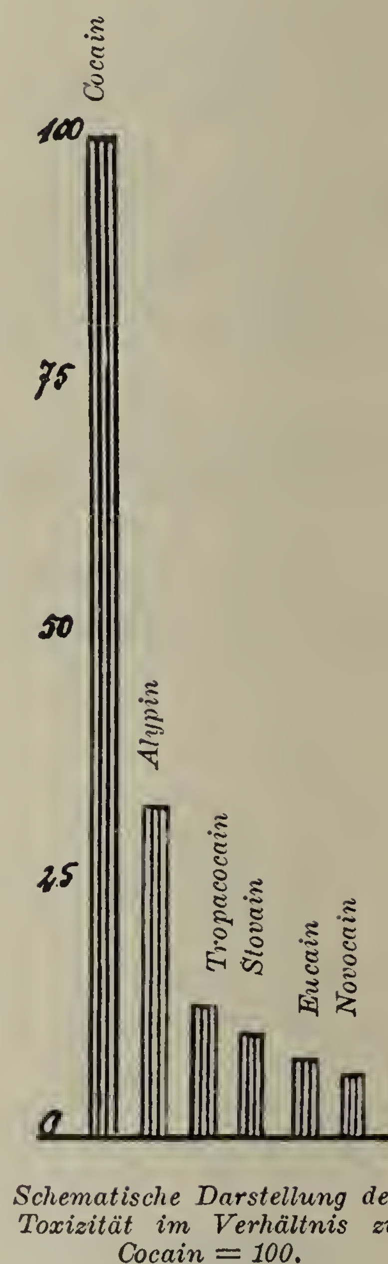
von Tropacocain, Das Tropacocain (*Chadbourne*[2]) aus den javanischen Cocablättern hat als Lokalanaestheticum eine erheblich flüchtigere Wirkung als das Cocain. Wenn man es bei gleichzeitiger Unterbrechung des Blutstromes durch Abschnürung oder mit gleichzeitiger Abkühlung der Gewebe anwendet, so ist es ein brauchbares Anaestheticum. Doch verursacht es bei subcutaner Injektion leicht Ödem des Gewebes und ruft nicht Anämie, sondern Hyperämie hervor. Seine Giftigkeit ist wesentlich geringer als die des Cocains. Es hat sich besonders für die Lumbalanästhesie bewährt ($1^1/_2$ cm^3 5%iger Lösung). Am Auge erzeugt Tropacocain nur geringe Mydriasis und zeigt keine Reizerscheinungen.

Fig. 7.



Schematische Darstellung der anästhetischen Kraft. Cocain = 100.

Fig. 8.



Schematische Darstellung der Toxizität im Verhältnis zu Cocain = 100.

Eucain, Eucain B (*Vinci*[3]) ist gleichfalls bedeutend weniger giftig als Cocain und wirkt nicht gewebsreizend. Die Grenzkonzentration für die örtliche Reizwirkung beträgt nach *Braun* für Novocain und Eucain B 10%, für Cocain und Tropacocain 2%. Eucain hat nur, wie auch Stovain und Alypin, den Nachteil, Hyperämie anstatt Anämie zu erzeugen, und ist nicht frei von Reizwirkungen.

Stovain und Alypin, Das salzsaure Stovain, dessen Lösungen schwach sauer reagieren, wird besonders in Frankreich viel zur Lumbalanästhesie gebraucht[4],

[1] *Hoffmann* und *Kochmann*, Beiträge zur klin. Chirurgie 1914, Bd. 91, S. 489.
[2] *Chadbourne*, Therapeut. Monatsh. 1892, S. 471.
[3] *Vinci*, *Virchows* Arch. 1897, Bd. 149, S. 217.
[4] Vgl. *A. Challamel*, Recueil des principaux Mémoires conc. la Stovaine. Paris 1904.

doch ist es für die Gewebe keineswegs indifferent (*Braun, Läwen*[1]), weil in carbonatalkalischer Lösung das sich bildende schwer lösliche Carbonat des Dimethylamidobenzoylpentanols ausfällt; das Carbonat der homologen Alypinbase bleibt in Lösung und reizt deshalb nicht das Gewebe.

Novocain. Das Novocain verursacht keinerlei Gewebsschädigungen (*Brocqu*[2], *Gros*[3]). Es hat sich unter allen Ersatzmitteln des Cocains am besten bewährt. Seine anästhesierende Wirkung ist allerdings flüchtiger als die des Cocains (*Braun, Heinecke* und *Läwen*[4]), seine Giftwirkung mindestens dreimal geringer. Es erzeugt auch nicht örtliche Hyperämie und beeinträchtigt nicht wie die anderen Cocainersatzmittel die gefäßverengende Wirkung des Adrenalins. Vom Blute aus ist freilich auch das Novocain keineswegs ungiftig und, zufällig in eine Vene injiziert, kann es Krämpfe und einen eigenartigen Schlafzustand hervorrufen (*A. W. Meyer*[5]).

Orthoform. Die Orthoforme sind nicht als Ersatzmittel des Cocains, sondern eher als Ergänzungsmittel anzusehen (*Spieß*[6]). Zu Gewebsinjektionen sind sie zu schwer löslich, und bei den löslichen Präparaten, wie dem Nirvanin, ist die anästhesierende Wirkung eine zu geringe. Hingegen wird das Orthoform auf Wunden, Geschwüren u. s. w. als schwer lösliches Streupulver angewandt. Die Haut und die Schleimhäute vermag das Orthoform nur wenig zu durchdringen. Es wirkt also nur schmerzstillend, wo es mit bloßliegenden Nervenendigungen in Kontakt kommt, dann aber erstreckt sich seine Wirkung auf lange Zeit. Es darf jedoch nur mit Vorsicht angewendet werden, da unangenehme örtliche Nebenwirkungen, Schwellung, Ekzeme und lokale Gangrän, namentlich bei der Behandlung von Unterschenkelgeschwüren, öfters beobachtet worden sind. Orthoform wandelt Oxyhämoglobin in Methämoglobin um, u. zw. schon in 0·02 % Blutmischung; es ist daher bei offenen Wunden sowie Magen- und Darmgeschwüren nicht anzuwenden, ebensowenig ins Parenchym zu injizieren[7]. Auch das Anästhesin bewirkt, ähnlich wie das Orthoform, Schmerzstillung von langer Dauer, während ihm die erwähnten Nebenwirkungen des Orthoforms zu fehlen scheinen. Es wird zur Linderung von Schmerzen an Schleimhäuten (z. B. innerlich zu 0·3—0·5 *g* bei Magengeschwüren, bei Entzündung der Rachenschleimhaut etc.) vielfach angewendet. Zu Gewebsinjektionen ist das p-phenolsulfosaure Anästhesin unter dem Namen Subcutin empfohlen worden, wirkt aber nach *Braun*[8] stark lokalreizend. Neuerdings wird als sehr wirksam und nahezu ungiftig der Benzylalkohol $C_6H_5CH_2OH$ in 1 % Lösung auf Grund experimenteller und klinischer Erfahrung empfohlen[9].

Unterschiede von der Cocainwirkung. Die genannten Ersatzmittel des Cocains[10] wirken auch qualitativ nicht ganz wie das Cocain. Bei der Applikation auf gemischte Nerven

[1] Vgl. *Braun*, Lokalanästhesie, S. 132; *Läwen*, Beiträge zur klin. Chirurgie 1906, Bd. 50, S. 621.
[2] *Brocqu*, British Medical Journal. March 1909.
[3] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80.
[4] *Braun*, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42; *Heinecke* und *Läwen*, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 80, S. 186.
[5] *A. W. Meyer*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, S. 681.
[6] Vgl. *Spieß*, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 39.
[7] cf. *A. Fröhlich*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1805.
[8] *Braun*, Die Lokalanästhesie, S. 130.
[9] *D. Macht*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1918, Bd. 11, und 1919, Bd. 13.
[10] Das Acoin, ein durch aromatische Gruppen substituiertes Guanidin, das stark anästhesierend wirkt, aber gleichzeitig auch ätzt, und das Holocain, ein Kondensationsprodukt von Phenacetin und Phenetidin, haben keine praktische Bedeutung erlangt.

scheint ihnen allen nicht eine so elektive Wirkung auf die sensiblen Nerven zuzukommen. Das Stovain z. B. wirkt in verdünnter Lösung auch auf die motorischen Nerven sehr stark ein (*Santesson*[1]). Bei der Beurteilung der Ersatzmittel kommt es vor allem auch darauf an, inwieweit sich die normale Funktion wieder herstellt oder Schädigungen des Nerven zurückbleiben. Auch in dieser Beziehung scheint das Cocain den meisten seiner Ersatzmittel, mit Ausnahme des Novocains, überlegen zu sein (*Läwen*[2]). Weiter wird aber die Bedeutung der Ersatzmittel vielfach dadurch beeinträchtigt, daß sie, wie z. B. das Eucain und das Tropacocain, die Gefäße erweitern und dadurch nach den Untersuchungen von *Läwen*[3] auch den begünstigenden Einfluß des Adrenalinzusatzes vermindern oder aufheben.

Das Cocain und seine Ersatzmittel wirken in Form ihrer freien Basen stärker und rascher anästhesierend als in Form ihrer Salze (*Gros*[4]). Deshalb wird das Chlorhydrat des Cocains durch Zusatz einer äquivalenten Menge von Natronlauge deutlich wirksamer. Zum Zwecke der Lumbalanästhesie empfiehlt es sich, an Stelle der Salze mit stärkeren Säuren die Bicarbonate, z. B. das Novocainbicarbonat anzuwenden[5].

Endlich gelingt es nach neueren Versuchen von *Kochmann* und *Zorn*[6], die Wirksamkeit einzelner Anaesthetica, z. B. des Novocains, auch durch Zusatz von an und für sich kaum anästhetisch wirksamen Kaliumsalzen beträchtlich zu steigern, so daß der Schwellenwert der anästhesierenden Konzentration bei Gewebsinjektionen deutlich herabgesetzt wird (*Hoffmann* und *Kochmann*[7], *Braun*[8]). Die Wirksamkeit von Novocain-Suprareninlösungen wird durch den Zusatz von 0·4 % Kalium sulfuricum zuverlässiger, die Anästhesie tritt rascher ein und dauert länger an. Die geringe Menge des Kalisalzes ist dabei auch nach der Resorption völlig unschädlich.

Prinzipien der Anwendung.

Solange die Zufuhr des Cocains zum Blute und seine Entgiftung einander die Wage halten, können auch größere Cocainmengen ohne Gefahr für den Organismus angewandt werden. Danach werden sich die verschiedenen Anwendungsformen des Mittels leicht theoretisch begründen lassen[9]. Es kommt immer darauf an, das Cocain in genügender Konzentration an die zu anästhesierenden peripheren Nervenelemente heranzubringen und es daselbst festzuhalten, so daß die Resorption der angewandten Giftmenge nicht zu rasch erfolgen kann. Man kann dieses Ziel im allgemeinen

[1] *Santesson*, Festschr. f. *Hammarsten*, 1906.

[2] Vgl. darüber *Läwen*, Beiträge zur klin. Chir. 1906, Bd. 50, S. 621.

[3] *Läwen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415 und Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1904, Bd. 74, S. 163.

[4] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80, und 1912, Bd. 67, S. 126.

[5] *Gros*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

[6] *Zorn*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12.

[7] *Hoffmann* u. *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 48.

[8] *Braun*, Zentralblatt f. Chirurgie 1913, Nr. 39.

[9] Für die Anwendungsformen der Lokalanästhesie vgl. die ausgezeichneten Darstellungen dieses Gebietes von *Braun*, Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung, 3. Aufl., Leipzig 1913 und *Härtel*, Die Lokalanästhesie, Neue Deutsche Chirurgie, Stuttgart 1916.

auf zwei Wegen erreichen. Der erste Weg ist der, daß man die stärkste Verdünnung der Cocainlösung anwendet, die eben noch im stande ist, komplette Anästhesie zu erzeugen, wenn man sie durch pralle Füllung des Gewebes in sehr innigen Kontakt mit den Nervenendigungen bringt und die Dauer ihrer Einwirkung verlängert. Darauf beruht die sog. Infiltrationsanästhesie (*Schleich*). Der zweite Weg besteht darin, daß man zwar eine relativ hohe Konzentration anwendet, diese hohe Konzentration aber nur auf einem engbegrenzten Gebiete in oder an den Leitungsbahnen einwirken läßt. In beiden Fällen wird die Gefahr der allgemeinen Vergiftung durch Adrenalinzusatz noch weiter herabgesetzt.

Schleimhaut-anästhesie.

1. Oberflächenanästhesierung der Schleimhäute durch Einträufeln, Aufpinseln, Auflegen von Wattetampons u. dgl. Die Anästhesie ist eine terminale. Da das Cocain am besten in die Gewebe eindringt, ist es für die Anästhesierung von Schleimhäuten am besten geeignet. Auch Alypin und Eucain sind brauchbar, Novocain dagegen meist von ungenügender Wirkung. Kann der Kontakt der Lösung mit der Schleimhaut, wie z. B. bei Kehlkopf- und Rachenoperationen, nur kurz andauern, so muß man konzentriertere, 10—20%ige Cocainlösungen anwenden, für länger dauernden Kontakt, z. B. bei Anwendung in der Nasenhöhle, genügt eine 5—10%ige Lösung. Am Auge kommt man für die oberflächliche Anästhesierung der Cornea mit 2% Cocain aus, nur für größere Operationen, bei denen auch die Iris anästhesiert werden soll, ist wiederholte Einträufelung von 10%iger Lösung notwendig. Bei der Injektion in die Urethra und die Blase kann der Kontakt länger dauern und die Konzentration braucht nicht über 1% gesteigert zu werden. Zur Anästhesierung der Urethra sollte Novocain (4—5 cm^3 10%iger Lösung mit Adrenalinzusatz), für die Harnblase 0·5%ige Novocainlösung (ca. 100 cm^3) vorgezogen werden. Mit der Größe der resorbierenden Schleimhautfläche und ihrem Resorptionsvermögen und mit der Dauer der Einwirkung wächst die Gefahr der Allgemeinvergiftung. Bei hyperämischen oder gar ulcerierenden Schleimhautflächen ist sie am größten. Deshalb ist die Vergiftungsgefahr, z. B. bei Injektion von Cocain in die Blase besonders zu beachten. Durch den Zusatz von Adrenalin zur Cocainlösung wird die Resorption verzögert und auch bei geringerer Cocainkonzentration eine Anästhesie von genügender Dauer und Tiefe erzielt.

Die Gewebe des Auges sind für das Eindringen des Anaestheticums so günstig, daß nach Einträufeln von 2%iger Lösung schon nach 2 Minuten Unempfindlichkeit eintritt. Von den Begleiterscheinungen der Anästhesie am Auge sind vor allem die Pupillenerweiterung, Hervortreten des Bulbus und Erweiterung der Lidspalte zu erwähnen, d. s. Erscheinungen, die wir als Sympathicusreizung anzusehen haben (vgl. S. 177).

Injektions-anästhesie.

2. Terminale Injektionsanästhesie. Sie ist aus der subcutanen Cocainanwendung hervorgegangen. Die Injektion von 1—5% Lösungen, die man anfänglich verwandte, erwies sich als zu gefährlich. Erst als man die ungiftigeren Ersatzmittel des Cocains aufgefunden hatte und die Verminderung der Resorptionsgefahr durch Adrenalinzusatz kannte, war es möglich, ohne Gefahr solche Konzentrationen der Anaesthetica zu injizieren, die nicht bloß die Nervenendigungen

im Gewebe, sondern auch die durchziehenden Leitungsbahnen unempfindlich machen. Die subcutane Injektion wurde so der Ausgangspunkt für die Entwicklung der Leitungsanästhesie. Anderseits führte sie zu der Erfahrung, daß trotz größter Verdünnung eine ausreichende Anästhesie erreicht wird, wenn man durch pralle Anfüllung des Gewebes das Cocain unmittelbar an die Nervenendigungen heranbringt. Bei der Infiltrationsanästhesie nach *Schleich*[1] wird das Operationsgebiet mit verdünnter Lösung des Anaestheticums durchtränkt. Die Nervenendigungen im infiltrierten Gewebe und die feinsten Nervenverzweigungen werden dabei rasch für etwa 15 Minuten unempfindlich. In der Cutis wirkt die Infiltration sogleich, in den tieferen Schichten des Operationsfeldes, durch die auch größere Nervenstämmchen ziehen, braucht die Wirkung einige Zeit. *Schleich* verwandte, um das Operationsgebiet Schicht für Schicht zu infiltrieren 0·2%, 0·1%, ja auch nur 0·01% Cocain, u. zw. in hypotonischer 0·2%iger Kochsalzlösung, wobei die Wirkung des Anaestheticums vielleicht noch durch „Quellungsanästhesie" gesteigert wird. Jetzt wird fast ausschließlich 0·5% Novocain mit Suprareninzusatz benutzt, u. zw., um jede Gewebsschädigung zu vermeiden, in isotonischer, mit 0·8% NaCl versetzter Lösung. Man kann von derselben ohne Gefahr bis 150 *ccm* injizieren.

Die *Schleich*sche Infiltrationsflüssigkeit enthält auch Morphin; da aber dem Morphin nur geringe örtliche Wirkung zukommt, so ist es ebensogut, das Morphin vor der Operation oder zur Linderung des Nachschmerzes an anderer Stelle zu injizieren.

Die quaddelförmige direkte Infiltration der Cutis wird bekanntlich sehr häufig zu Incisionen, Punktionen, zur Anlegung von Hautschnitten für größere Operationen u. s. w. verwendet. Zur Anästhesierung tieferer Gewebe bevorzugt man dagegen, weil die Übersicht durch die Gewebsdurchtränkung erschwert wird und weil das schichtweise Vorgehen zeitraubend ist, andere Verfahren, welche die Infiltration vom eigentlichen Operationsgebiete wegverlegen und durch subcutane oder submuköse Injektion jene Gewebspartien infiltrieren, durch welche die sensiblen Nerven des Operationsgebietes hindurchziehen. Für diese „Umspritzung" wird jetzt meistens 0·5—1%ige suprareninhaltige Novocainlösung angewendet.

Hierher gehört auch die Methode, durch Infiltration des gesunden Gewebes an abgeschnürten Extremitäten, Fingern und Zehen die zum Centrum führenden Nervenverbindungen aus der Sensibilität auszuschalten (*Oberst*[2], *Hackenbruch*[3]).

Nach ihrer physiologischen Wirkungsweise gehört die Umspritzung des Operationsfeldes eigentlich schon zu den Leitungsanästhesien. Nur erfolgt die Leitungsunterbrechung der sensiblen Bahnen dabei an deren feineren Verzweigungen, die nicht mehr derbere Bindegewebshüllen besitzen und deshalb schon der geringen, bei der diffusen Infiltration angewendeten Konzentration zugänglich sind, während die Anästhesierung der Nervenstämme stärkere Lösungen erfordert.

Leitungsanästhesie.

3. Die Leitungsanästhesie erreicht die Unterbrechung der sensibeln Leitung außerhalb des Operationsgebietes entweder durch endoneurale Injektion in die freigelegten, versorgenden Nervenstämme

[1] *Schleich,* Verhandlungen des Deutschen Chirurgenkongresses 1892; vgl. auch *Schleich,* Schmerzlose Operationen. Berlin 1894.

[2] *Oberst,* Zeitschr. für ärztliche Fortbildung 1904, Nr. 19.

[3] *Hackenbruch, Langenbecks* Arch. 1898, Bd. 87, Heft 2.

selbst oder durch perineurale Injektion in ihre Umgebung. Bringt man die anästhesierende Lösung auch nur in geringer Menge unter die fibröse Nervenscheide zwischen die Fibrillenbündel eines Nervenstammes, so tritt die Leitungsunterbrechung sogleich ein. Die endoneurale Methode nützt damit auf eng begrenzten Gebieten die Wirksamkeit des Anaestheticums am vollkommensten aus. Die perineurale Injektion infiltriert das Gewebe um den Nervenstamm herum; dabei kommt die Leitungsunterbrechung nicht sofort zu stande wie bei der endoneuralen Anwendung, sie tritt nach etwa 5—20 Minuten ein, u. zw. um so langsamer und erst nach um so stärkeren Lösungen, je dicker die Scheiden sind, welche die betreffenden Nervenstämme vor dem Eindringen des Giftes schützen. Da aber die perineurale Methode infolge der Lokalisierung mit geringen Lösungsmengen auskommen kann, so besteht auch bei stärkerer Konzentration nur geringe Vergiftungsgefahr. Derzeit wird fast ausschließlich das Novocain zur Leitungsanästhesie benutzt.

Anfänglich glaubte man bei der Verwendung der Leitungsanästhesie an den Extremitäten die Wirkung der perineuralen Injektion durch gleichzeitige Abschnürung unterstützen zu müssen. Die Unterbrechung des Blutstromes hält das Mittel im Gewebe fest; doch wirkt bei der Abschnürung offenbar auch Kompressionsanästhesie mit. *Braun*[1] hat dann gezeigt, daß Adrenalinzusatz die Unterbrechung des Blutstromes durch Abbinden ersetzen kann. Dadurch sind zahlreiche andere Nervengebiete der perineuralen Leitungsunterbrechung ebensogut zugänglich geworden wie die Extremitätennerven. Die Leitungsanästhesie ist auf dieser Grundlage in neuerer Zeit immer weiter ausgebaut worden. Sie findet z. B. bei Zahnoperationen zur Anästhesierung des Nerv. mandibularis[2] und Nerv. alveolaris inf., bei Augenoperationen zur Anästhesierung der sensiblen Augennerven und der Orbitalspitze[3], für Mamma- und Thoraxoperationen zur Anästhesierung der Nerv. intercostales[4] u. s. w. Anwendung. Mittels geeigneter Injektionsnadeln gelingt es auch, die Leitung an tief gelegenen, großen Nervenstämmen zu unterbrechen und damit große Gebiete aus der Sensibilität auszuschalten, z. B. durch Anästhesierung des Nerv. ischiadicus und femoralis (*Läwen*[5]) oder des Plexus brachialis (*Hirschel*[6] und *Kulenkampff*[7]). Fast alle Teile des Körpers sind so der Leitungsanästhesie zugängig gemacht worden. Auch zur Anästhesierung der Bauchdecken hat man neuerdings die Leitungsunterbrechung der Intercostalnerven am Foramen intervertebrale bei ihrem Austritt zwischen den Wirbelkörpern als „paravertebrale Anästhesie“ empfohlen[8].

---

[1] *Braun*, Arch. f. klin. Chirurgie 1903, Bd. 69; Zentralbl. f. Chirurgie 1903, Nr. 58; Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 8.

[2] *Läwen*, Arch. f. klin. Chirurgie 1904, Bd. 72; *Seidel*, Deutsche Zahnheilk. in Vorträgen 1913, Heft 28.

[3] *Seidel*, *Graefes* Arch. f. Ophthalmologie 1915, Bd. 89, S. 414 und 1916, Bd. 91, S. 294.

[4] *Hirschel*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 10.

[5] *Läwen*, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1911, Bd. 111, S. 252.

[6] *Hirschel*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr 29 und 1912, Nr. 22.

[7] *Kulenkampff*, *v. Bruns* Beiträge zur Chirurgie 1912, Bd. 79, Heft 3.

[8] *Kappis*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15; *Finsterer*, Zentralbl. f. Chirurgie 1912, S. 601; *Siegel*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1416 und Med. Klinik 1916, Nr. 2.

Zur Leitungsanästhesie wird 1·5—2 % Novocain in physiologischer Kochsalzlösung mit 1 *mg* Suprarenin auf 1 *g* Novocain verwendet. Durch Zusatz von 0·4 *g* Kalium sulf. auf 100 *ccm* wird die Wirkung sicherer, ihr Eintritt rascher und ihre Dauer verlängert (*Hoffmann* und *Kochmann*).

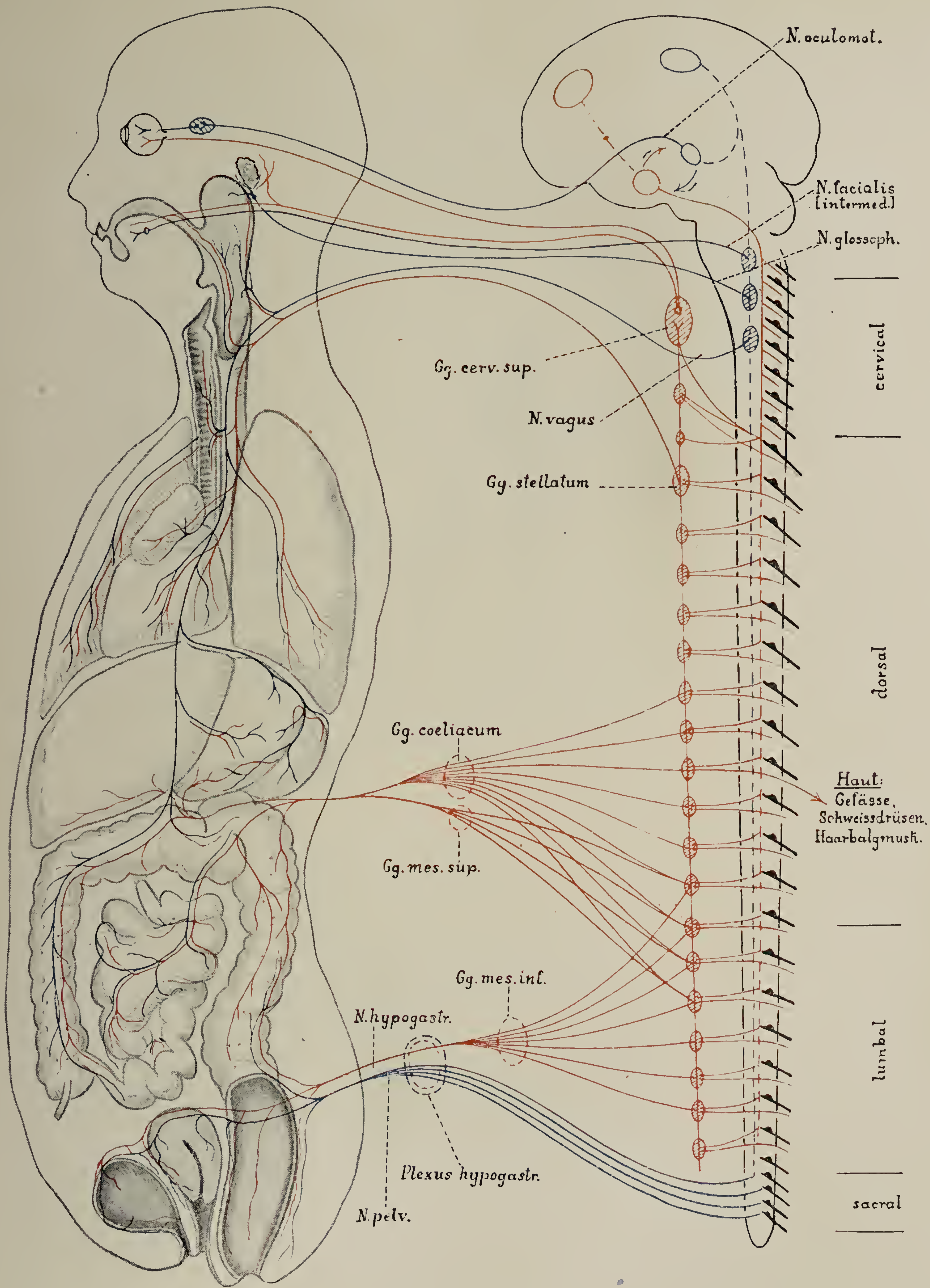
Lumbalanästhesie. 4. Leitungsunterbrechung der Nerven im Wirbelkanal. *a)* Lumbalanästhesie nach *Bier*[1]. Werden mittels Lumbalpunktion 0·005—0·03 *g* Cocain in den Lumbalsack des Menschen injiziert, so stellen sich anfangs Parästhesien ein, bald darauf, meistens schon nach 5—10 Minuten, entsteht aber eine Lähmung des Schmerzgefühls. Tastempfindung, Motilität und Reflexe sind noch erhalten. Bei weitergehender Einwirkung verschwindet auch die Erregbarkeit der übrigen sensiblen Bahnen. Nach noch größeren Dosen endlich treten auch motorische Paresen und Lähmungen in der unteren Körperhälfte ein. Es erweist sich also auch hier die Einwirkung des Cocains auf die sensiblen Elemente als erheblich intensiver wie die auf die motorischen.

Das bei diesem Verfahren dem Liquor cerebrospinalis beigemengte Anaestheticum muß im Subduralraum zunächst in die scheidenlos aus dem Rückenmark austretenden Nervenwurzeln und in die Nervenstämme der Cauda equina im Lumbalsack eindringen, die gleichsam in eine verdünnte Lösung des Mittels eingehängt sind. Unempfindlichkeit der ganzen unteren Körperhälfte einschließlich der Beckenorgane bis zur Dauer von 1½ Stunden ist die Folge. Es handelt sich also um eine Leitungsanästhesie größten Stiles, die wegen der Scheidenlosigkeit der Leitungsbahnen an dieser Stelle gleichsam in der Mitte zwischen endoneuraler und perineuraler Anwendung steht. Die bei der Lumbalanästhesie häufig nachfolgenden Nebenwirkungen hängen wahrscheinlich von der Ausbreitung des Cocains im Lumbalsack nach oben ab und von einer direkten Beeinflussung höherer Teile des Centralnervensystems durch das Gift. Deshalb ist der Ersatz des Cocains durch seine ungiftigeren Ersatzmittel — Novocain, Stovain, Tropacocain u. a. — gerade für die Lumbalanästhesie von besonderer Wichtigkeit. Meist werden 0·1—0·15 *g* Novocain als Bicarbonat oder 0·04—0·08 *g* Stovain zur Lumbalanästhesie verwendet. *Sakralanästhesie.* *b)* Sakralanästhesie. Während bei der Lumbalanästhesie das Anaestheticum im Liquor auf die scheidenlosen Nervenwurzeln einwirkt, beruht ein neuerdings besonders in der Gynäkologie bewährtes Verfahren, die Sakralanästhesie (*Cathelin, Stöckel, Läwen*[2]) auf der Leitungsunterbrechung nach dem Austritt der Nerven aus dem Duralsack durch Infiltration des Epiduralraumes mittels Injektion in den Kreuzbeinkanal vom Hiatus sacralis aus. Der Epiduralraum enthält lockeres Bindegewebe, in dem sich das Anaestheticum — insbesondere bei geeigneter Lagerung des Kranken — sehr rasch ausbreitet. Es trifft dort die in derbe Durascheiden eingehüllten Spinalnerven auf ihrem Weg zwischen Dura und Foramen intervertebrale. Die hier einwirkenden Lösungen müssen, um zu den Nerven vorzudringen, stärker sein als bei anderen Formen der Leitungsanästhesie und erst recht stärker als im Liquor. Dagegen bleibt, da der Epiduralraum (vgl. sche-

---

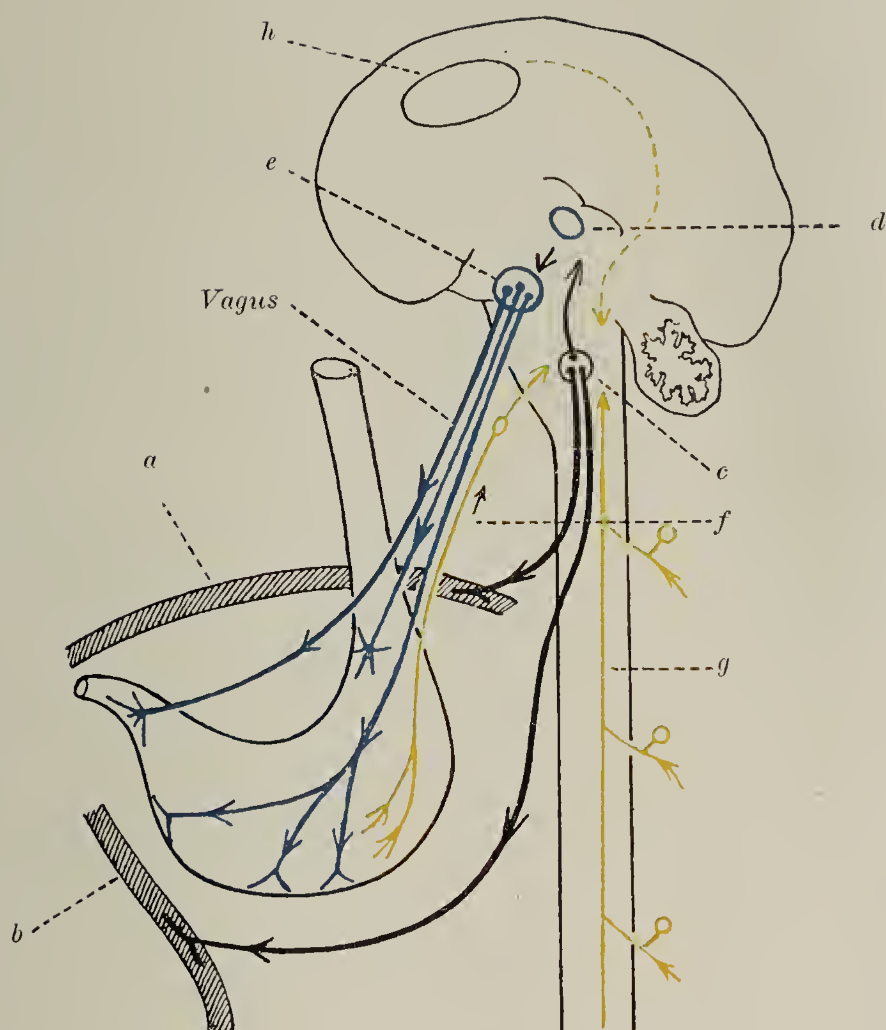
[1] *Bier*, Zeitschrift für Chirurgie 1899, Bd. 51, S. 361.

[2] *Stöckel*, Zentralblatt für Gynäkologie 1909, Nr. 1; *Läwen*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39 und Ergebnisse der Chirurgie 1913, Bd. 5 (daselbst Literatur); *W. Fischer*, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1916, Bd. 136, S. 561.



Zum Teil nach Edinger

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



a Zwerchfell
b Bauchdecke
c Brechcentrum (Apomorphin)
d Vierhügel
e Vaguskerne
f Emeticosensible Vagusbahnen
g Sensible Bahnen von Bauch und Beckenorgan
h Vorstellungssphäre
Blau: Vagusnerven
Gelb: zentripetale Nerven (Emetin, $CuSO_4$ etc.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

matische Abbildung) keine direkte Kommunikation mit dem Liquor besitzt, das Rückenmark selbst vor dem Kontakt mit der Giftlösung bewahrt, und Nebenwirkungen fehlen demgemäß im Vergleich mit der Lumbalanästhesie fast ganz. Man verwendet meist 20 *ccm* 2 %ige Novocainlösung oder, wenn sich die Wirkung hoch hinauf erstrecken soll, 50—60 cm^3 1·5 %ige Lösung mit Suprarenin.

Arterien- und Venenanästhesie.

5. Arterien- und Venenanästhesie. Um das Anaestheticum mit einem Schlage auf alle Nervenendigungen und Nervenstämme eines Gefäßgebietes auszubreiten, hat man neuerdings den Weg der direkten Injektion in die Arterie oder in die Vene eines durch zwei *Esmarch*sche Binden aus der allgemeinen Circulation ausgeschalteten Gebietes eingeschlagen. Die Venenanästhesie ist die ältere Methode (*Bier*[1]).

Zwischen den beiden komprimierenden Binden wird die anästhesierende Flüssigkeit (meist 0·5 %ige Novocainlösung) in eine bloßgelegte Hautvene gegen das Capillargebiet eingespritzt. Die Nervenendigungen des vorher blutleer gemachten Gebietes werden nach wenigen Minuten anästhetisch, bald — nach 15—20 Minuten — tritt aber auch Leitungsanästhesie der Bahnen ein, welche den Ausbreitungsbezirk des Anaestheticums passieren. Trotzdem relativ hohe Gaben gebraucht werden, ist die Methode ungefährlich, weil das Anaestheticum im Capillargebiete festgehalten wird.

Fig. 9.



Schematische Darstellung des Subduralraums ↑ und Epiduralraums ↑ (nach Härtel).

In ähnlicher Weise hat man vorher blutleer gemachte Gefäßgebiete durch Injektion von den Arterien aus mit anästhesierender Flüssigkeit erfüllt (*Oppel*[2]). Die Wirkung tritt dabei natürlich sehr rasch ein. Die Intoxikationsgefahr ist um so geringer, je größer das Capillargebiet ist, das das Gift unschädlich zu machen vermag.

Endlich kann man das Anaestheticum auch bei erhaltenem Kreislauf dem arteriellen Blutstrom eines Gefäßgebietes zuführen. Wie Versuche von *Rauschoff*[3] zeigen, tritt die Anästhesie darin sehr vollständig und nach kleinen Mengen von Cocain ein, wenn man durch eine Stauungsbinde dafür sorgt, daß das Anaestheticum nicht allzu rasch weggeführt wird.

---

[1] *Bier*, Berliner klinische Wochenschr. 1909, Nr. 11; vgl. auch *Becker*, Zentralblatt für Chirurgie 1911, Nr. 12.

[2] *Oppel*, Zentralblatt für Chirurgie 1910, Nr. 15; vgl. auch *Goyanes* Zentralblatt für Chirurgie 1911, Nr. 49 und *Hotz*, Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 32.

[3] *Rauschoff*, Medical Press. 1909, S. 329 und Ann. of surgery. April 1910.

Pharmakologie des autonomen Nervensystems.

Animales Nervensystem. Wir haben bisher nur das sog. animale Nervensystem betrachtet und die pharmakologische Beeinflussung seiner einzelnen Teile erörtert: der sensiblen Nervenendigungen, der im Hirn und Mark gelegenen Centren und der efferenten Nerven, welche die Erregungen zur quergestreiften willkürlichen Muskulatur tragen. Wir sind dabei aus didaktischen Gründen in anderer Reihenfolge vorgegangen, indem wir im Interesse einer klareren pharmakologischen Analyse mit dem efferenten Teil des Reflexbogens, den motorischen Nerven begonnen haben.

Vegetatives Nervensystem. Im Gegensatz zu diesem animalen, der Willkür unterworfenen Nervensystem steht das vegetative, das den richtigen Ablauf der unwillkürlichen Leistungen des Organismus gewährleistet. Es regelt den Herzschlag und die Blutverteilung, die Drüsenfunktionen und die Tätigkeit der Verdauungsorgane und beherrscht Stoffwechsel und Wärmebildung. Charakteristisch ist für die Innervation dieser unwillkürlich tätigen Organe, daß ihre Funktionen auch mehr oder weniger unabhängig vom Centralnervensystem vor sich gehen können. Doch wird das vegetative Nervensystem in allen seinen Teilen vom centralen beeinflußt. Wegen dieser für die unwillkürlichen Organe charakteristischen Unabhängigkeit wird das vegetative Nervensystem als das autonome[1] bezeichnet. Am weitesten geht diese Autonomie bei den rhythmisch arbeitenden Eingeweiden — Herz, Gefäße, Darm, Blase, Uterus u. s. w. — welche durch eigene, in die Erfolgsorgane eingebettete Vorrichtungen befähigt sind, selbst nach der Entnahme aus dem Körper die ihnen eigentümlichen Leistungen selbständig fortzusetzen.

Autonome Nerven. Die Fasern, welche diese peripheren Nervensysteme der autonomen Organe mit dem Centralnervensystem verbinden, stammen aus dem Kopf- und Rückenmark, aber sie entspringen nicht in ununterbrochener Reihe aus dem Centralorgan wie die animalen Nerven, sondern nur aus bestimmten Abschnitten (vgl. Tafel I). Sie tragen als efferente Leitungsbahnen die Impulse des Centralnervensystems zu den autonomen Organen und greifen mit ihren Endapparaten fördernd oder hemmend in deren Funktionen ein. Sie fördern oder hemmen die Bewegungen der glattmuskeligen Organe, sei es daß diese als Arrectores pili in der Haut oder in den Hautgefäßen liegen oder in dem Augeninnern (Irismuskeln), oder daß sie in Magen und Darm, im Uterus oder in der Blase zu den Eingeweiden gehören oder zur Gefäßmuskulatur des Körperinnern. Nach seiner Innervation ist diesen glatten Muskeln auch der quergestreifte Herzmuskel gleichzustellen. Weiterhin beherrscht das autonome Nervensystem die Sekretion aller Drüsen des Körpers: die

---

[1] *Langley*, Journal of Physiology 1898, Bd. 23, S. 240.

Speichel-, Magen- und Darmdrüsen, die Drüsen der übrigen Schleimhäute und die Schweißdrüsen. Endlich hemmt oder fördert es die chemische Arbeit in den Stoffwechselstätten, z. B. in der Leber. Alle diese Leistungen gehen auch losgelöst vom Centralnervensystem vor sich. Der Grad ihrer Tätigkeit im Leben ist aber abhängig von dem augenblicklichen Erregungszustande der autonomen Endapparate. Diesen fließen die Erregungen einerseits vom Centralnervensystem zu, aber auch unmittelbar vom Blute aus durch physiologische Reizstoffe aus inneren Sekreten.

Die Innervation der unwillkürlichen Tätigkeiten wird aber zweifellos auch von Vorgängen beeinflußt, die sich im Großhirn abspielen. Jeder Art von Stimmung, der Freude und dem Schrecken und jeder psychischen Erregung, entsprechen bekanntlich bestimmte Veränderungen in der Funktion des Herzens und der Gefäße, des Darmes und der Drüsen u. s. w. Daraus können wir mit Bestimmtheit schließen, daß die Neurone der autonomen Nervenbahnen an ihren Ursprungsorten im Kopf- oder Rückenmark mit Neuronen verknüpft sein müssen, die bis in die Hirnrinde hinaufreichen. Auch wissen wir, daß Gefäß- und Stoffwechselwirkungen, die mit der autonomen Innervation zusammenhängen und der Aufrechterhaltung der Körperwärme dienen, von ventralen und medialen Teilen des Zwischenhirns in Gang gesetzt werden (*Isenschmid* und *Krehl*[1]). Durch elektrische Reizung der Zwischenhirnbasis konnten *Karplus* und *Kreidl*[2] eine Reihe von Erregungserscheinungen im vegetativen System auslösen: Tränen und Speichelsekretion, Pupillenerweiterung, Schweißbildung. Im Zwischenhirn und im Höhlengrau des dritten Ventrikels sind demnach höhere Centren für die vegetative Innervation gelegen, welche der Regulierung der Pupillenweite, der Drüsensekretion, der Körperwärme und der Gefäßinnervation dienen. Aus anderen Erfahrungen geht hervor, daß auch die Zuckerverbrennung in der Leber und die Absonderung des Harns von solchen höheren Centren aus beeinflußt werden.

Aufbau des autonomen Nervensystems.

Der Aufbau des autonomen Nervensystems zeigt überall ein gemeinsames Konstruktionsprinzip: die vegetativen Nerven, z. B. der Vagus, ziehen niemals wie die Fasern des animalen Systems direkt vom Centralnervensystem zu den Erfolgsorganen, den Muskeln der Blutgefäße, des Verdauungstraktes, der Geschlechtsorgane, zu den Drüsen u. s. w., vielmehr sind sie stets an irgend einer Stelle ihres Verlaufes durch Nervenknoten unterbrochen, in denen die aus der grauen Substanz des Centralnervensystems stammende Faser endigt und durch ihre Endigungen mit einem zweiten Neuron in Beziehung tritt, das dann erst zum Erfolgsorgan weitergeht. Die autonomen Organe erhalten also ihre fördernden oder hemmenden Nerven stets aus peripheren Nervenknoten, in denen zuvor eine Umschaltung von dem Rückenmarksneuron zu einem zweiten Neuron stattgefunden hat. Die Nervenfaser, die vom Centralnervensystem abgegeben wird und die das Ganglion noch vor sich hat, wird als präganglionäre Faser bezeichnet und ihre von

[1] *Isenschmid* u. *Krehl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 109 u. *Isenschmid* u. *Schnitzler*, ebenda 1914, Bd. 76, S. 202.

[2] *Karplus* u. *Kreidl*, *Pflügers* Arch. 1909—1911, Bd. 129, S. 138; 135, S. 401; 143, S. 109; vgl. auch *Lichtenstern*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33.

den Nervenzellen des Ganglions ausgehende Fortsetzung als postganglionäre Faser. Immer findet aber in einem Ganglion eine Unterbrechung des Verlaufes statt, eine Umschaltung von der präganglionären Faser auf die postganglionäre. Diese Unterbrechung kann schon in dem ersten Ganglion eintreten, mit dem der Nerv in Beziehung tritt, z. B. in einem der vertebralen Ganglien, die sich den Spinalganglien entsprechend, segmental angeordnet im Grenzstrang finden. Andere vegetative Fasern passieren ein erstes, oft auch ein zweites in ihrer Bahn eingeschaltetes Ganglion, ohne sich in ihm zu verzweigen, und endigen erst in vorgeschobenen, mehr peripher gelegenen prävertebralen Ganglien, z. B. die Nervenfasern des Splanchnicus im Plexus solaris oder die Beckennerven im Plexus hypogastricus; oder sie endigen in noch weiter vorgeschobenen Ganglien, die unmittelbar in die Erfolgsorgane eingebettet liegen.

Die vertebralen Ganglien, mit Ausnahme des Ganglion cervic. sup. und inf., versorgen die vegetativen Gebilde der Haut des Stammes und der Extremitäten, u. zw. die verschiedensten Organe: Drüsen, Gefäße und glatte Muskeln (Pilomotoren) der Haut. Die prävertebralen Ganglien versorgen ausschließlich Eingeweide. Das Ganglion stellatum und das G. cervic. sup., die man sich als verschmolzen vorstellen kann aus vertebralen und prävertebralen Ganglien, geben sowohl Eingeweide- als auch Hautnerven ab.

Sympathische Fasern. Sowohl anatomisch und entwicklungsgeschichtlich als auch physiologisch und pharmakologisch müssen wir zwei Gruppen von autonomen Nerven unterscheiden. Die eine ist die Gruppe der thorakal-lumbalen Fasern, welche aus dem mittleren Teil des Rückenmarks stammen und in den Thorakalnerven und den 4—5 ersten Lumbalnerven durch die weißen Rami communicantes (vgl. Fig. 10) an den Grenzstrang, das Ganglion cervicale sup. und inf. sowie an das Ganglion stellatum abgegeben werden und von diesen Ganglien aus sich als sog. graue Rami communicantes den Spinalnerven anschließen. Diese sympathischen Nerven versorgen Gefäße, Drüsen und glattmuskelige Organe im ganzen Körper. Sie bilden einen zusammengehörigen Teil des vegetativen Nervensystems[1]: das sympathische System. Auf dem beistehenden Schema sind diese Nerven rot gezeichnet (vgl. Tafel I).

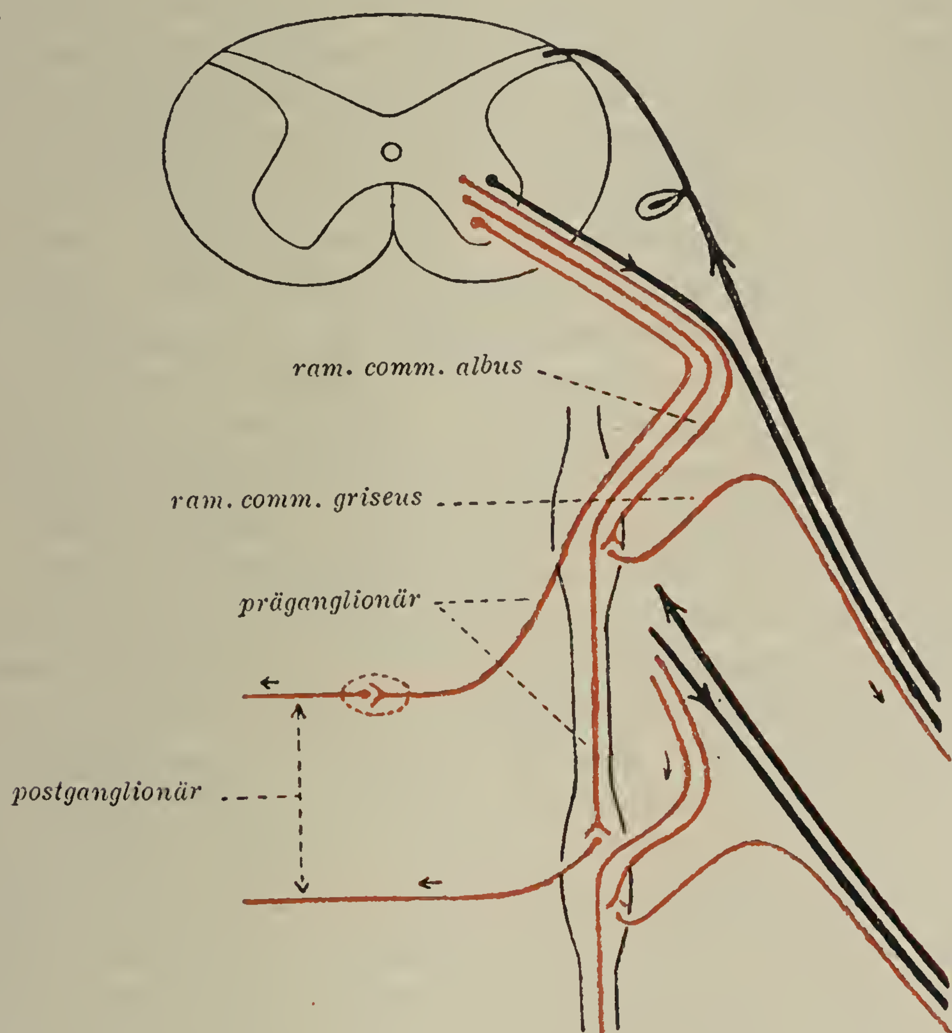
Dieser sympathische Teil des vegetativen Systems steht in einem funktionellen Gegensatz zu den anderen autonomen Fasern, die aus dem Mittel- und Nachhirn sowie auch aus dem Sakralmark entspringen. Fast alle unwillkürlich tätigen Organe erhalten, wie es an den blau gezeichneten Nerven des Schemas ersichtlich ist, auch noch diese andere Art vegetativer Nerven, die früher von *Langley* als kranial- und sakralautonome bezeichnet wurden. Da diese in anderen Teilen des Centralnervensystems wurzelnden Anteile des vegetativen Nervensystems auch physiologisch und pharmakologisch in einem gewissen Gegensatz

[1] Auf Grundlagen der Arbeiten von *Gaskell*, *Langley* u. a. hat die Lehre von dem Aufbau und der Funktion des Sympathicus und der anderen autonomen Systeme eine eindringende Ausgestaltung erfahren. Die folgende Darstellung schließt sich an die von *Langley* entwickelten Anschauungen an, die sich in *Schäfers* Textbook of Physiology 1900, Bd. 2, S. 516, und in *Asher-Spiros* Ergebnissen der Physiologie 1903, Bd. 2, S. 808, von *Langley* zusammengestellt finden, sowie an die Untersuchungen von *L. R. Müller*, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, XXI; Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909; Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910—12, Bd. 99, 105, 107.

zum sympathischen System stehen, nennt sie *Langley* parasympathisch[1]. Auch wir werden uns dieser Bezeichnung bedienen. *Parasympathisches System.*

Aus dem Mittelhirn kommen parasympathische Fasern, die im N. oculomotorius verlaufen, zum Ganglion ciliare ziehen und als kurze Ciliarnerven den Sphincter iridis und den Ciliarmuskel versorgen. Aus der Med. oblong. stammen parasympathische Nerven, die in der Chorda tympani sekretorische Fasern für die Speicheldrüsen und vasodilatatorische Fasern für die Mundhöhle führen. Aus dem N. facialis

Fig. 10.



und glossopharyngeus stammen ferner sekretorische und vasodilatatorische Fasern, die in den Trigeminus gelangen und die Schleimhäute des Kopfes (Mund, Nase, Pharynx) versorgen. Endlich treten aus der Med. oblong. parasympathische Fasern aus, die in der Bahn des N. vagus zu den Eingeweiden verlaufen; es sind die hemmenden Fasern für das Herz, verengernde für die Bronchialmuskeln, motorische für den Oesophagus, Magen und Darm und sekretorische für den Magen und das Pankreas. Man kann diesen Teil des parasympathischen Systems als kranial-bulbäres bezeichnen. Sein Einfluß ist am Mundende des Verdauungstraktes und an den benachbarten Gebilden des Kopfes am stärksten und nimmt von da ab an Ausbreitung und Intensität ab.

---

[1] *Langley*, Journal of Physiology 1911/12, Bd. 43, S. 173.

Gegen das anale Ende des Verdauungstraktes wird der Einfluß der kranial-bulbären parasympathischen Fasern gleichsam abgelöst durch sakrale parasympathische, die in den ersten Sakralnerven aus dem Rückenmark entspringen und als Beckennerv (C. pelvicus) die analwärts gelegenen Teile des Verdauungstraktes — Colon descendens, Rectum und Anus — sowie Blase und Genitalorgane innervieren.

Überall stehen diese Nerven in Verbindung mit den peripheren Centren des „enteric system“, und sowohl sympathische als parasympathische Bahnen führen diesen selbständigen Centren der rhythmisch arbeitenden Eingeweide vom Centralnervensystem Impulse zu.

Zwei zusammengehörige Systeme.

Die sympathischen Nerven bilden eine physiologische Einheit und ihre Endigungen weisen überall eine gemeinsame pharmakologische Reaktion (Adrenalin) auf. Anderseits dokumentiert sich auch die physiologische Zusammengehörigkeit der kranial-bulbären und der sakralen Nerven als einheitliches „parasympathisches“ System durch ihr gleichartiges Verhalten zu einer Reihe von Giften.

Ihr antagonistisches Verhältnis.

Die beiden Gruppen von autonomen Nerven zeigen also physiologisch und vielfach auch pharmakologisch ein entgegengesetztes Verhalten. Es ist hierfür von großer Wichtigkeit, daß die meisten Organe eine doppelte Innervation besitzen, einerseits vom sympathischen und anderseits vom parasympathischen System her. Fast überall nämlich, wo die beiden Nerveneinflüsse nebeneinander wirksam sind, beeinflussen sie die Organfunktionen in entgegengesetzter Richtung, d. h. sie führen zu entgegengesetzten Folgen: die Reizung der sympathischen Fasern löst die entgegengesetzte Wirkung aus wie die Reizung der Faser, die von dem parasympathischen System herstammt. Hemmt z. B. der sympathische Splanchnicus die Darmbewegungen, so erregen die parasympathischen Fasern des Vagus die oberen Abschnitte des Darms und die sakralen Fasern des Beckennervs die untersten Darmabschnitte. Innerviert weiter der Sympathicus den Dilatator iridis, so versorgt der parasympathische Zweig des Oculomotorius den antagonistischen Sphincter iridis. Den herzhemmenden Fasern des Vagus steht der Accelerans aus dem Sympathicus gegenüber. Ein analoger Antagonismus ist auch für die Beeinflussung des Stoffwechsels und der Körperwärme der beiden Systeme wahrscheinlich. Die Erregung des sympathischen Systems steigert den Stoffwechsel und die Körperwärme; dem parasympathischen System scheint — ohne daß es bisher exakt nachgewiesen werden konnte — die entgegengesetzte Wirkung zuzukommen.

Kurz, fast alle Funktionen, für die eine doppelte Innervation nachgewiesen ist, werden von den beiden Systemen antagonistisch beeinflußt.

In einzelnen Organen, z. B. im Uterus sind die sympathischen und parasympathischen Fasern in den versorgenden Nerven anatomisch untereinander vermischt, so daß die Reizung des Nervus pelvicus und hypogastricus keine eindeutigen Resultate ergibt. Auch das pharmakologische Verhalten der Uterusinnervation weicht von dem allgemeinen Schema ab.

Die entgegengesetzten Wirkungen der beiden Systeme kommen entweder dadurch zu stande, daß die sympathischen und parasympathischen Nerven die gleichen Erfolgsorgane antagonistisch beeinflussen, z. B. die Herzbewegung, die Darmperistaltik, die Uteruscontractionen einerseits fördern und anderseits hemmen, oder der entgegengesetzte

Erfolg entsteht dadurch, daß die sympathischen und die parasympathischen Nerven antagonistisch gerichtete Apparate in Gang setzen, z. B. in der Iris die einen die verengernden, die anderen die erweiternden Muskelfasern zur Contraction bringen.

Eine scheinbare Ausnahme von dem sonst giltigen Antagonismus der beiden Systeme machen einzelne Drüsen. Da z. B. die Speicheldrüse keinen Sekretionstonus besitzt, so erhält sie auch keinen ausgesprochen hemmenden Nerven, der dem fördernden antagonistisch entgegenstünde. Sowohl der sympathische als auch der parasympathische Nerv der Speicheldrüse fördert die Sekretion; doch besteht ein chemischer Antagonismus, der sich durch die Verschiedenheit des Sympathicus- und Chordaspeichels kundgibt. Vielleicht liegen die Verhältnisse bei anderen der Untersuchung schwerer zugänglichen Drüsen ähnlich.

Bei der glatten Muskulatur der Gefäße kennen wir eine doppelte Innervation aus Quellen des vegetativen Systems nur für wenige Gefäßgebiete. Vasoconstrictoren erhalten die Gefäße überall aus dem Sympathicus. Die antagonistischen Gefäßerweiterer stammen für die Speicheldrüse aus den parasympathischen Fasern der Chorda und für die Genitalorgane aus dem parasympathischen Nervus erigens, für die Bauchgefäße wahrscheinlich aus dem Vagus. Sonst aber gehen die Vasodilatatoren mit den hinteren Wurzeln aus dem Rückenmark hervor, gehören also auch anatomisch nicht zum parasympathischen System und reagieren auch pharmakologisch nicht wie dieses.

Nur wenige autonome Organe werden ausschließlich vom sympathischen System innerviert. Es gilt dies, soweit unsere anatomischen Kenntnisse reichen, von den Drüsen der Haut. Doch sprechen pharmakologische Tatsachen auch hier für eine doppelte — sympathische und parasympathische — Innervation, die vielleicht in einem ähnlichen Verhältnis steht wie bei den Speicheldrüsen.

Einheitliches Verhalten des sympathischen Systems gegen Adrenalin.

Die sympathischen Nerven erweisen sich als physiologisch einheitlich, da ihre Endigungen überall durch das Adrenalin oder Suprarenin der Nebennieren erregt werden. Überall, wo die autonomen Nervenendigungen dem sympathischen System angehören — in unserem Schema (vgl. Tafel) rot gezeichnet — greift das Adrenalin an. Es wirkt also auf alle Organe wie die Reizung der zugehörigen sympathischen Fasern. Als „sympathisches Nervenendgift" verengert es wie die Reizung der vasoconstrictorischen Nerven die Gefäße, bewirkt Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlags wie die Reizung des Accelerans, Pupillenerweiterung wie die Reizung des Halssympathicus und Sekretion der Speicheldrüsen, soweit sie durch sympathische Nerven in Aktion versetzt werden.

Dort aber, wo die sympathischen Fasern hemmende Wirkungen entfalten, z. B. am Magen und Darm oder an der Blase, ruft auch Adrenalin nicht Erregung, sondern Hemmung hervor. Besonders schlagend sind die Fälle, in denen die Reizung sympathischer Fasern bei der einen Tierart Contraction, bei der anderen aber Hemmung des gleichen Organs auslöst, wie dies an der Blase der Fall ist; immer wirkt Adrenalin geradeso wie die Reizung des Sympathicus wirken würde (*Elliott*[1]). Man kann also sagen, daß die erregende

[1] *Elliott*, Journ. of physiol. 1905, Bd. 32, S. 401.

Wirkung des Adrenalins aus den gesamten Endigungen der vegetativen Fasern nur diejenigen herausgreift, welche dem sympathischen System angehören.

Ergotoxin. In dem Ergotoxin, einem im Mutterkorn enthaltenen Alkaloid, fand *Dale*[1] weiter ein Gift, welches wieder eine engere Auswahl unter den Nervenendigungen des sympathischen Systems trifft, indem es nur die Endigungen jener Fasern lähmt, welche erregende Wirkung auslösen, die hemmenden aber unbeeinflußt läßt. Nach großen Gaben von Ergotoxin ist durch Reizung der Vasoconstrictoren keine Gefäßverengerung mehr zu erzielen, der Accelerans ist wirkungslos u. s. w.; die hemmenden Wirkungen des Splanchnicus auf den Darm oder der sympathischen Nerven, wenn sie die Blase hemmen, bleiben dagegen bestehen.

Gifte für die parasympathischen Endigungen. Auf die Endigungen des parasympathischen Systems wirkt das Adrenalin nicht, hingegen gibt es eine andere Gruppe von Giften, welche ihren Angriffspunkt gerade an den Endapparaten dieses Systems findet und die dabei das sympathische Nervensystem, mit einer Ausnahme, unbeeinflußt läßt. Als Hauptrepräsentanten dieser Gruppe sind das Atropin einerseits, das Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin und auch das Cholin anderseits zu nennen. Unter diesen erregt das Muscarin die Endigungen der in unserem Schema blau gezeichneten parasympathischen Fasern, das Atropin lähmt die gleichen Endigungen. Die Gifte der Muscaringruppe erzeugen demnach Pupillenverengerung, Atropin hebt die Wirkung des parasympathischen Oculomotorius auf und führt dadurch zu Erweiterung. Muscarin wirkt auf das Herz wie Reizung des Vagus, Atropin hebt die Vaguswirkung auf und verschafft damit der Wirkung der accelerierenden sympathischen Fasern die Oberhand. Muscarin bringt die Bronchialmuskeln zur Contraction, Atropin löst ihren Krampf; Muscarin und Pilocarpin erzeugen heftige Contractionen der Magendarmmuskulatur und der glatten Muskulatur anderer Organe, Atropin hebt in gewisser Dosis den Tonus dieser Muskeln auf. Muscarin und Pilocarpin rufen Sekretionen aller Drüsen hervor, Atropin hebt sie auf. Nur greifen diese Gifte auch an den Hautdrüsen an, obgleich eine Innervation derselben durch autonome parasympathische Fasern bisher noch nicht nachgewiesen ist; aber fast möchte man glauben, daß diese Ausnahme nur eine scheinbare ist und durch ein weiteres Eindringen in die Innervationsverhältnisse Aufklärung finden wird.

Im speziellen sind die Angriffspunkte der einzelnen hier besprochenen Gifte noch nicht völlig bekannt. So viel ist aber festgestellt, daß sie alle an Endapparaten der parasympathischen Nerven angreifen und die verschiedenen Endapparate dieses Systems durch das gemeinsame pharmakologische Verhalten als zusammengehörig kennzeichnen.

Giftreaktionen der autonomen Centren. Gleichartige pharmakologische, d. h. chemische Reaktion läßt auf gleichartigen chemischen Bau schließen, und man wird einen solchen daher bei allen „sympathischen" Endapparaten unter sich und ebenso bei allen „parasympathischen" Endapparaten annehmen müssen. Aber auch in ihren im Centralnervensystem gelegenen Ausgangspunkten scheinen sich die beiden großen Gruppen voneinander zu unterscheiden und durch ihnen eigentümliche chemische Reaktionen sich zu charakterisieren. Das Pikrotoxin, ein in den Kockelskörnern vorkommendes Gift, ruft nämlich — abgesehen von anderen hier nicht weiter inter-

---

[1] *Dale*, Journ. of physiol. 1906, Bd. 34, S. 163.

essierenden Wirkungen — eine Erregung aller kranial- und sakral-autonomen Nerven (Oculomotorius, Chorda, Vagus, Pelvicus und auch der Schweißdrüsennerven), also der parasympathischen hervor, u. zw. nicht in ihren Endapparaten, sondern lediglich central[1]. Die „parasympathischen" Centren zeigen also in diesem Falle sämtlich die gleiche chemische Reaktion. Das gleiche läßt sich z. B. von der Reaktion der „sympathischen Centralapparate" gegen Tetrahydronaphthylamin feststellen, das die Ursprünge dieses Systems und gleichzeitig auch die Endapparate erregt; doch greift die centrale Wirkung dieses Giftes auch auf die Vaguscentren über, ist also nicht ausschließlich auf die Ursprünge des sympathischen Systems beschränkt[2].

Gemeinsame Reaktion auf Nicotin.

Alle autonomen Nerven zeigen, wie oben erörtert, eine prinzipielle Übereinstimmung ihres Aufbaues durch die ihnen allen zukommende Umschaltung von der präganglionären zur postganglionären Faser. Diesem gleichartigen Aufbau entspricht auch eine allen autonomen Nerven gemeinsame pharmakologische Reaktion an dieser Umschaltstelle. Es ist dies die elektiv auf diese Stelle gerichtete Wirkung des Nicotins. Ihre Entdeckung bot *Langley* eine wichtige Handhabe zur Untersuchung des autonomen Nervensystems, da der elektive Angriff des Nicotins die Entscheidung darüber gestattet, in welchem der oft zahlreichen Nervenknoten, die eine autonome Faser passiert, sich ihre Umschaltstelle befindet.

In welcher Region sich nun der Ort der Endigung der centralen Faser und ihrer Umschaltung auch finden und welche Funktion auch die postganglionäre Faser als motorische, hemmende oder sekretorische besitzen mag, immer wird die Umschaltungsstelle durch Nicotin nach einer anfänglichen Reizwirkung gelähmt. Dies gilt als allgemeines Gesetz. Allerdings sind die verschiedenen Ganglien gegen das Gift verschieden empfindlich, und insbesondere weisen auch die verschiedenen Tierarten Unterschiede auf: beim Hunde ist das Nicotin an den Ganglienzwischenstationen weit weniger wirksam als bei der Katze und beim Kaninchen.

Indem sich *Langley* des Nicotins zu lokaler Vergiftung der einzelnen bloßgelegten Ganglien mittels Bepinseln mit verdünnter (0·5%iger) Lösung bediente, konnte er das Gift zur Entscheidung der Frage verwenden, ob eine efferente vegetative Nervenfaser das betreffende Ganglion ohne Verbindung passiert, oder ob an der bepinselten Stelle eine Umschaltung in der Leitung stattfindet. Hat die Reizung des Nerven central vom Ganglion noch die gleiche Wirkung wie vor der Vergiftung, so geht der Nerv ununterbrochen durch das Ganglion hindurch; bleibt die Wirkung aber nach der Vergiftung aus, so endigt die betreffende Nervenfaser in dem Ganglion und die postganglionäre Faser hat dort ihren Ursprung. Mittels dieser Methode hat *Langley* die Unterbrechung zahlreicher sympathischer und kranial-sakraler Nerven in den verschiedenen zugehörigen vertebralen und prävertebralen Ganglien nachgewiesen. Ein Beispiel mag das Gesagte erläutern: Die Reizung des Halssympathicus unterhalb des Ganglion stellatum verursacht Verengerung in den Blutgefäßen der oberen Extremität und gleichzeitig auch Pupillenerweiterung, Erweiterung der Lidspalte und Veränderung der Gefäßweite und der sekretorischen Funktionen der Kopfschleimhäute; nach Nicotinbepinselung am Ganglion stellatum ist die Reizung des Halssympathicus ohne Effekt auf die Gefäßweite der Extremität, aber die Erscheinungen am Auge und an den Schleimhäuten des Kopfes sind unverändert. Demnach stehen die Gefäßnerven der Extremität im Ganglion stellatum in Verbindung mit Nervenzellen, während die

---

[1] Vgl. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 249. Ganz ähnlich scheint das in der „Manaca" enthaltene Gift Manacin zu wirken. *Brandl*, Zeitschr. f. Biol. Bd. 31.

[2] *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 345; vgl. auch *Isenschmid*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 31, S. 1157.

Nervenfasern für die Pupille und für die Kopfschleimhäute dieses Ganglion passieren und ihre Zwischenstationen erst in den Cervicalganglien finden.

Hat man Nicotin in den Kreislauf injiziert, so ist die Reizung aller präganglionären Fasern erfolglos, während bei Reizung der postganglionären alle Wirkungen des betreffenden Nerven zur Beobachtung kommen. Die Nervenfasern und peripheren Endigungen bleiben also erregbar, nur die Zwischenstationen im Ganglion werden durch Nicotin vergiftet.

Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen am autonomen System.

Das Nicotin greift also in allen Ganglien des gesamten vegetativen Systems an, das Adrenalin nur an den Endigungen der sympathischen Fasern, die Atropin-Muscarin-Gruppe wieder vornehmlich an den Endigungen der parasympathischen Nerven. Außer den genannten Giften wirken aber noch viele andere Substanzen auf einzelne Teile des vegetativen Nervensystems.

Dabei ist es durchaus nicht zu erwarten, daß sich die Giftwirkungen der großen Mehrzahl der an Centren oder Endapparaten des vegetativen Systems angreifenden Substanzen immer nur auf den sympathischen oder den parasympathischen Anteil derselben beschränken, wie dies für das Adrenalin einerseits und die Atropin-Muscarin-Gruppe anderseits in der Tat zutrifft. Wie die Gifte des animalen Nervensystems zwar elektiv an Centren des Rückenmarks oder des verlängerten Marks u. s. w. angreifen, gleichzeitig aber in ihrer Wirkung auch auf andere Gebiete übergreifen, so wird in der Mehrzahl der Fälle auch der Angriff der Gifte am vegetativen System nicht ausschließlich auf den einen oder den anderen Teil gerichtet sein.

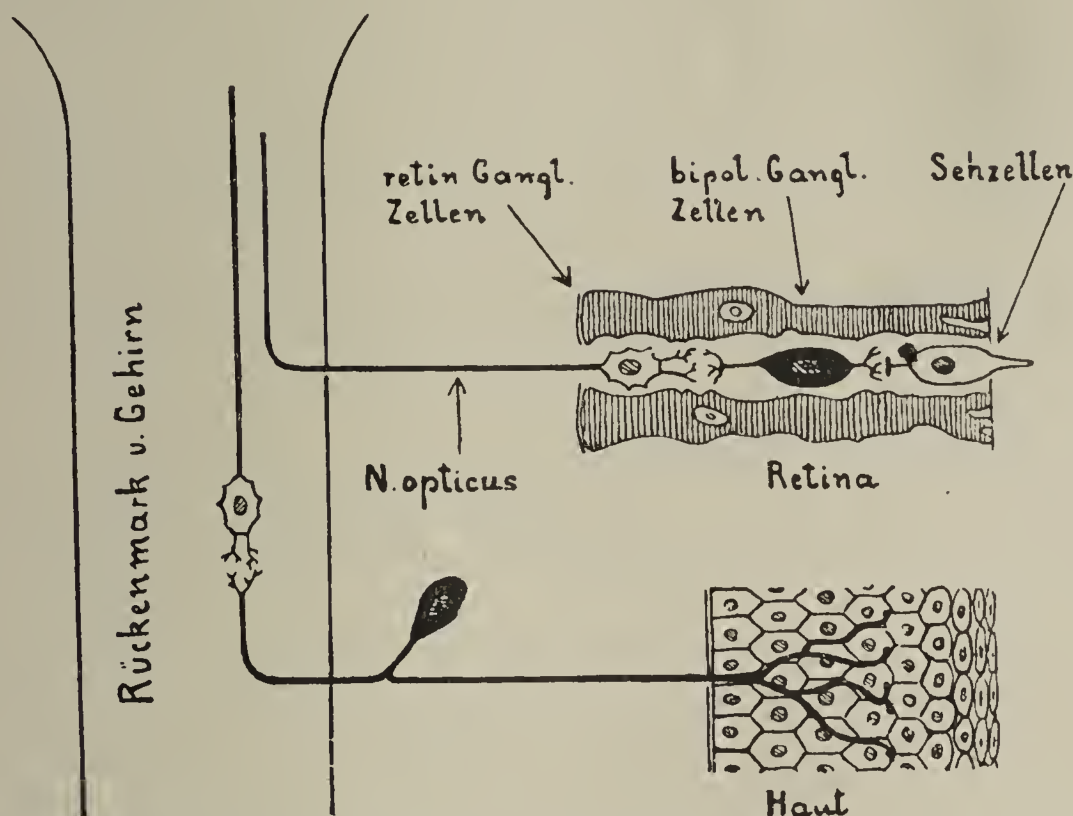
Da nun bei allen doppelt innervierten Organen die Erregung des einen Systems und die Lähmung des anderen in demselben Sinne wirken muß, so können die gleichen Funktionsänderungen von verschiedenen Angriffspunkten aus eintreten. So entsteht z. B. Pupillenerweiterung sowohl bei Erregung der sympathischen Nervenendigungen in der Iris durch Adrenalin als nach Lähmung der Oculomotoriusendigungen durch Atropin; so schlägt das Herz frequent sowohl bei Reizung der Acceleransendigungen durch größere Coffeingaben als nach Lähmung des Vagus durch Atropin. Es sind also ungemein zahlreiche und komplizierte Giftwirkungen am vegetativen Nervensystem möglich.

Wir dürfen vermuten, daß die beiden antagonistischen Systeme auch physiologisch unter dem Einfluß von wirksamen „Reizstoffen“ stehen (Adrenalin, Schilddrüsenstoffen, Cholin u. s. w.), die der Organismus in den inneren Sekreten bereitet, und die gleich pharmakologischen Agenzien für die Aufrechterhaltung und Regelung des funktionellen, jeweils erforderlichen Gleichgewichts sorgen. Unter dem dauernden Einfluß dieser Hormone und der Erregungen des Centralnervensystems entsteht ein abwechselndes Sinken und Steigen des Erregungszustandes, wobei automatisch die stärkere Erregung des einen Systems die Schwächung des anderen bedingt. Diese automatische gegenseitige Beeinflussung der beiden Systeme erfolgt durch intracentrale Hemmung (vgl. Schema) an den Ursprungsstätten der autonomen Innervation, wie dies auch für antagonistische Funktionen des animalen Nervensystems bekannt und auf S. 19 auseinandergesetzt ist.

Pharmakologie des Auges.

Die lichtempfindliche Retinaschicht, d. i. die Sehzellen mit ihren Stäbchen und Zapfen, gibt ihre Impulse durch die bipolaren Zellen, die den Spinalganglienzellen entsprechen, an die retinale Ganglienzellenschicht; diese bildet einen aus dem Centralnervensystem vor- *Giftwirkungen an der* ***Retina.***

Fig. 11.



Vergleich der zentripetalen Innervation der Retina und der Haut. (Nach J. P. Morat.)

geschobenen Teil der grauen Substanz und sendet ihre Achsencylinderfortsätze im Bündel als Nervus opticus gleich einem weißen Rückenmarkstrang zum Gehirn, vgl. die schematische Abbildung.

Diese Vorbemerkung ist nötig, um zu verstehen, daß erstlich bei vielen Vergiftungen, die die Retinalganglien ergreifen, der von ihnen entspringende Nervus opticus in Mitleidenschaft gezogen wird[1] — in scheinbarem Gegensatz zu den übrigen zentripetalen Nerven,

[1] Hieher gehören außer anderen namentlich die Amblyopien bei Vergiftungen mit Methylalkohol, Chinin, Filix mas, Granatwurzelrinde, zum Teil wahrscheinlich auch die durch Tabak, Äthylalkohol und Schwefelkohlenstoff. (Näheres bei *Uhthoff*, Über die Augenstörungen bei Vergiftungen. Leipzig 1901, sowie in dem ausführlichen Werk von *L. Lewin* und *H. Guillery,* Wirkung von Arzneimitteln und Giften auf das Auge, Berlin 1913; über die neuerdings häufig beobachtete Erblindung nach Methylalkoholgenuß vgl. auch *E. v. Grósz,* Verh. d. ophthalmol. Ges. Heidelberg 1912, sowie *Buller* und *Wood*, J. of Amer. Ass. 1904, zitiert von *Rost,* Mediz. Klinik 1912, Nr. 3.)

deren sensible Endigungen in der Peripherie geschädigt werden können, ohne daß der Nerv selbst darunter zu leiden braucht; und daß zweitens pharmakologische Agenzien auf die Retinalelemente selbst einwirken, denen sonst nur vorwiegend Wirkungen auf das Centralnervensystem zukommen. Dies hat eine Bedeutung für die Fälle, in denen die Retinalempfindlichkeit abnorm gesteigert oder abnorm herabgesetzt ist, d. h. einerseits bei der Lichtscheu, anderseits bei der retinalen Amblyopie.

Beruhigung bei Hyperästhesie.

Sichere Mittel, die Hyperästhesie der Netzhaut bei der mit heftiger Schmerzempfindung verbundenen Photophobie zu mäßigen, scheinen nicht bekannt zu sein. Nach *Simpson* sollen Chloroformdämpfe, die auf das dicht über etwas Chloroform gehaltene Auge einwirken, und ebenso Kohlensäuregas die Lichtscheu beseitigen[1].

Der Erregungsvorgang bei Photophobie verläuft im Trigeminus; er findet auch statt nach vorheriger Durchschneidung des Nervus opticus und auch bei Totalblinden[2], ist also als eine Reflexirradiation aufzufassen, entsprechend den von *Head*[3] beschriebenen Algesien und Hyperalgesien bestimmter Hautstellen bei Erkrankungen der vom gleichen Rückenmarkssegment innervierten Visceralorgane. Hier ist das Primäre die entzündliche Reizung der Cornea und Conjunctiva oder der Iris; dadurch wird die Erregbarkeit des ihnen zugehörigen, auch mit der Retina sensibel verbundenen Rückenmarksegments derart gesteigert, daß nun die photische Erregung der Netzhaut genügt, um auf dem Weg ihrer Trigeminusnerven die schmerzvermittelnden Rückenmarksapparate zu erregen. Daher die palliativ-lindernde Wirkung der Corneal- und Conjunctivalnarkose, auch durch Cocain. Oft ist aber der Blendungsschmerz nur die Folge krampfhafter Reflexcontraction des Irissphincters; dann schwindet er nach Einträufeln von Atropin- oder Homatropinlösung[4].

Erregbarkeitssteigerung durch Strychnin.

Dagegen gelingt es mit Sicherheit, die Erregbarkeit der Netzhautelemente zu steigern, u. zw. durch das reflexsteigernde Strychnin. Sowohl am normalen Auge als auch an dem amblyopisch geschwächten wird durch Strychnin die Sehschärfe, namentlich die periphere, aber auch merklich die centrale, vorübergehend gesteigert, und es wächst die Unterschiedsempfindlichkeit für verschiedenfarbiges Licht (*Dreser*[5]). Dies kann einseitig durch subcutane Injektion in die Schläfengegend[6] oder auch durch Einträufelung in den Bindehautsack geschehen (*Fihlene*[7]). Ob eine solche zeitweilige Erregbarkeitssteigerung der Netzhautganglienapparate bei Erkrankung des Sehorganes als Bahnung von Nutzen sein kann, ist ebenso schwer zu beurteilen, wie die analoge Anwendung und Wirkung des Strychnins bei motorischen Paresen.

Die infolge schlechter Ernährung, oft in Verbindung mit Skorbut, mitunter endemisch (namentlich in Rußland) auftretende Hemeralopie (Hühnerblindheit) wird sicher und in wenigen Tagen geheilt durch den Genuß kleiner Mengen von Leber, Leberextrakten oder Leberthran; welche Leberbestandteile dabei als „specifische Vitamine" wirksam sind, ist nicht untersucht[8].

---

[1] Nach *Ringer-Thamhayn*, Handbuch, 1877.

[2] *Cl. Bernard*, Syst. nerv., t. II, p. 90, 1858.

[3] *Head*, Die Sensibilitätsstörungen d. Haut bei Visceralerkrankungen, deutsch von *Seiffer*, Berlin 1898.

[4] cf. *Fuchs*, Wiener klin. Wochenschrift 1912, Nr. 1.

[5] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33, S. 251.

[6] Vgl. *Miß Ellaby*, Arch. d'Ophthalm. 1882, Bd. 2, S. 532.

[7] *Filehne*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 83, S. 369; Lit. bei *Uhthoff*, *Gräfe-Sämisch*, Handb. 1901.

[8] Leber gegen Hemeralopie ist ein altes, schon von *Plinius* erwähntes Volksmittel; vgl. *Osiander*, Volksarzneimittel, Hannover 1877; s. auch *v. Henrici*, Volks-

Eine eigentümliche Veränderung erleiden die percipierenden Netzhautelemente durch das Santonin, einen Bestandteil der Flores cinae (vgl. Anthelminthica). Etwa eine halbe Stunde nach Einverleibung des Mittels erscheinen hell erleuchtete Objekte violett, kurze Zeit darauf gelb. Es handelt sich um anfängliche Erregung, dann Lähmung der violettempfindenden Retinalelemente. Der centrale Farbensinn (complementäres Violettsehen) bleibt normal (*Knies*[1]). *Santonin.*

Wirkungen auf ***Iris und M. ciliaris.***

Sehr viel genauer sind wir unterrichtet über den Erfolg, den die pharmakologische Beeinflussung der motorischen Apparate des Innenauges hat, d. h. der Muskulatur der Iris und des Musculus ciliaris.

Innervation.

Die Iris wird von einer ringförmig und einer radiär angeordneten Muskulatur gebildet, durch deren wechselseitige Contraction die Pupille sich verengt oder erweitert. Der Ringmuskel, Sphincter iridis, wird von den parasympathischen postganglionären Fasern des Nervus oculomotorius versorgt, der die zuführenden präganglionären Nervenfasern in der Radix brevis zum Ganglion ciliare sendet. Der antagonistische Radiärmuskel, M. dilatator iridis, empfängt seine Innervation vom N. sympathicus, u. zw. vom Ganglion cerv. super., von welchem die postganglionären Fasern über den Plexus caroticus neben dem Ganglion ciliare als Nervi ciliares longi zum Muskel ziehen.

Der M. ciliaris verengt durch seine Contraction den Ring, in dem die Linse ausgespannt ist, so daß sie, ihrer Eigenspannung folgend, sich stärker krümmen kann. Die Innervation dazu erhält der M. ciliaris, ebenso wie der Sphincter iridis, von den kranial-autonomen Oculomotoriusfasern.

Eine antagonistisch wirkende, den Ring also erweiternde und die Linse flacher spannende Innervation des M. ciliaris durch den N. sympathicus wird von *Morat* und *Doyon*[2] auf Grund von Experimenten behauptet, von *Heese* u. a. geleugnet. Die negativen Resultate der Autoren können aber noch nicht als entscheidend angesehen werden, weil die Akkommodationsbreite der verwendeten Versuchstiere ohnehin nur sehr gering ist[3].

Beide Systeme, das kranial-autonome parasympathische und das sympathisch innervierte, reagieren auf die Einwirkung bestimmter Gifte in typischer Weise mit Erregungs- oder Lähmungserscheinungen.

Beeinflussung des Oculomotoriuscentrums durch Asphyxie.

Zunächst kommen die im Gehirn gelegenen Centren des autonomen Oculomotorius für die pharmakologische Beeinflussung der Pupillenweite in Betracht. Durch Asphyxie entsteht eine Hemmung und zuletzt Lähmung dieser Centren und dadurch plötzliche maximale Pupillenerweiterung, die unter anderem bei Erstickungsgefahr in der Narkose als letztes Warnungszeichen dient.

Mydriasis durch Hemmung des Oculomotoriuscentrums.

Eine central bedingte, durch Erregung des Halssympathicus und gleichzeitige Hemmung des Oculomotorius vermittelte Pupillenerweiterung kommt durch psychische Erregung, heftigen Schreck, jede schmerzhafte Reizung, durch Asphyxie[4]; wie auch durch unmittelbare elektrische Reizung der Hirnrinde (Gyrus sigmoideus), insbesondere aber des Hypothalamus[5] zu stande, u. zw. wenn schon abgeschwächt

---

heilmittel, Diss. Dorpat 1892, daselbst Literatur. — Neuerdings wieder von gefangenen Ärzten in Rußland bestätigt: *Zak,* Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 19 u. *Hift,* ebenda 1918, Nr. 34; vgl. dazu S. 192.

[1] *Knies,* Arch. f. Augenheilk. 1898, Bd. 37.

[2] *Morat* u. *Doyon,* Arch. de physiol. norm. et path., Juli 1891.

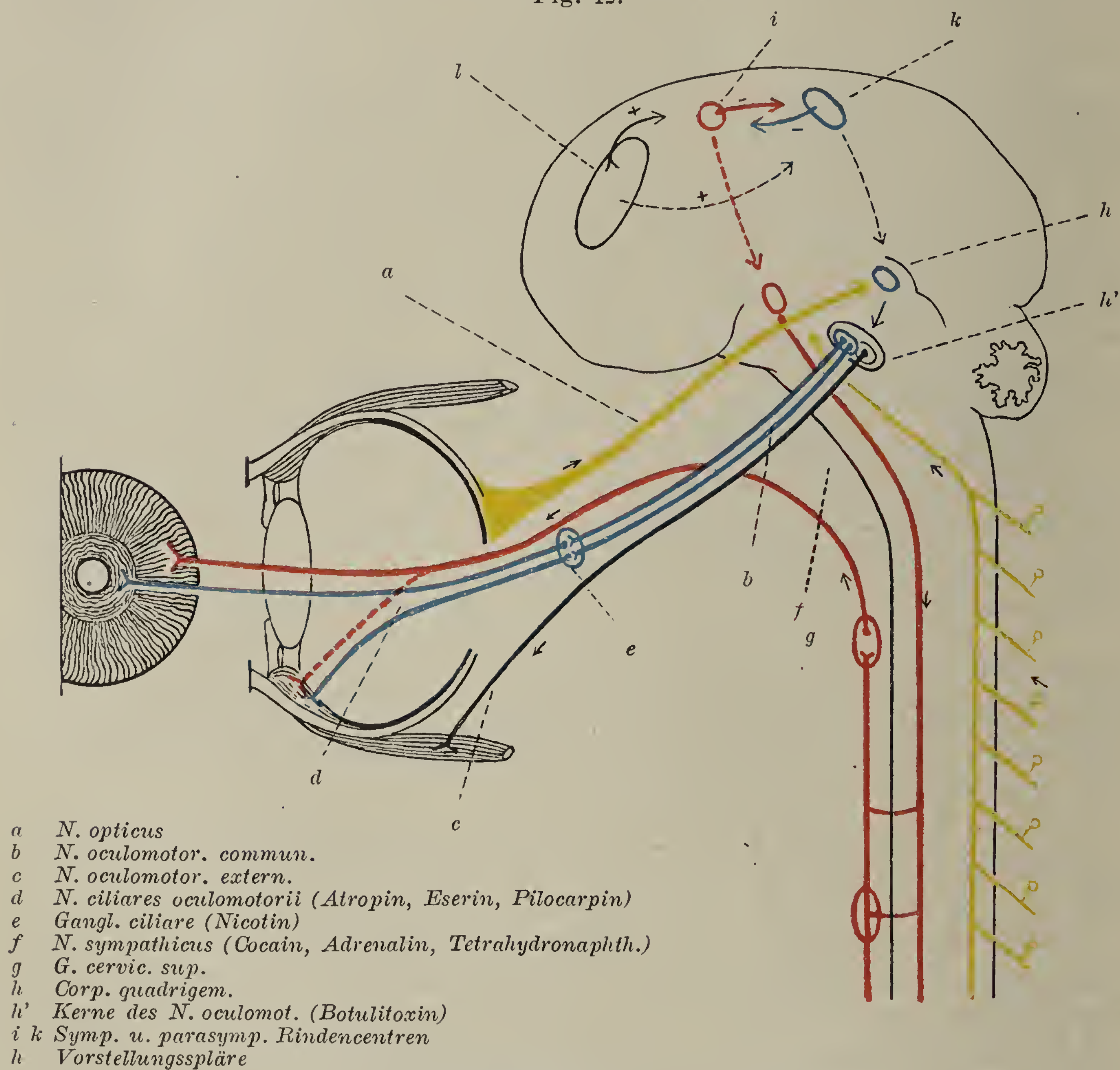
[3] Vgl. *Heese, Pflügers* Arch. 1892, Bd. 52; *Heß* u. *Heine, Gräfes* Arch. 1898, Bd. 46.

[4] *Braunstein,* Zur Lehre d. Innervation d. Pupillenbewegung. Wiesbaden 1894; *H. Hoessly,* (Hirndruck und Pupille) Grenzgeb. d. Med. u. Chir. XXX, 1918.

[5] *Karplus* u. *Kreidl, Pflügers* Arch. 1909—1911, Bd. 129, 135, 143.

auch dann noch, wenn sowohl der Nervus trigeminus (Gefäßnerven der Iris!) als auch das Ganglion cerv. supr. des Sympathicus oder das Halsmark selbst durchtrennt worden sind; die reflektorische Pupillenerweiterung muß daher zum Teil durch eine Tonusschwächung des autonomen Oculomotoriuscentrums, d. h. also durch die Erregung eines entsprechenden centralen Hemmungsapparates erklärt werden (*Braunstein*[1]). Gerät dieser, sonst durch alle möglichen sensiblen Reize tätig erhaltene Hemmungsapparat beim Fortfall aller Sinnenreize, z. B. im natür-

Fig. 12.



a *N. opticus*
b *N. oculomotor. commun.*
c *N. oculomotor. extern.*
d *N. ciliares oculomotorii (Atropin, Eserin, Pilocarpin)*
e *Gangl. ciliare (Nicotin)*
f *N. sympathicus (Cocain, Adrenalin, Tetrahydronaphth.)*
g *G. cervic. sup.*
h *Corp. quadrigem.*
h' *Kerne des N. oculomot. (Botulitoxin)*
i k *Symp. u. parasymp. Rindencentren*
l *Vorstellungssplüre*

Rot: Sympathicus.
Blau: parasympathischer Oculomotorius.

Morphinmiose durch Aufhebung dieser Hemmung.

lichen oder im Chloralschlaf in Ruhe, so steigt der Tonus des Oculomotoriuscentrums, und die Pupille wird eng. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird dieser centrale Hemmungsapparat durch Morphium elektiv gelähmt, u. zw. schon durch mäßige, kaum analgetisch wirkende, innerlich oder subcutan beigebrachte Dosen, so daß eine mehr oder minder starke Miose ein konstantes Symptom der Morphinwirkung ist. Atropin hebt diese Morphiummiose prompt auf; Cocain dagegen, das nur die Sympathicusendigungen erregbarer macht, ändert an ihr fast nichts[2]; beides spricht für die hier gegebene Erklärung der Morphiummiose. Ein analoger Vorgang betrifft auch das autonome Centrum des Herzvagus (*Danilewski* u. *Lawrinowitsch*[3]) und gilt deshalb wahrscheinlich auch für die Herzverlangsamung

[1] *Braunstein*, Zur Lehre der Innervation d. Pupillenbewegung. Wiesbaden 1894; *H. Hoessly*, (Hirndruck und Pupille) Grenzgeb. d. Med. u. Chir. XXX, 1918.

[2] Nach Beobachtungen, die wir Herrn Prof. *E. Fuchs* in Wien verdanken.

[3] *Danilewski* und *Lawrinowitsch*, Zur Frage von dem Einfluß des Großhirns auf die Atmung. Charkow 1892. Zitiert nach *Braunstein*.

durch Morphium[1]. Man darf jetzt annehmen[2], daß dieser bisher hypothetische Hemmungsapparat nichts anderes ist, als eine Teileinrichtung der von *Karplus* und *Kreidl* im Zwischenhirn aufgefundenen sympathischen Aktionscentrale, die zur antagonistischen Centrale der kranial-autonomen, parasympathischen Nerven in gegenseitig einander hemmender, d. i. balancierender Beziehung steht, so wie die motorischen Centren der cerebrospinalen Muskelagonisten und Antagonisten (vgl. S. 19 u. Fig. S. 18).

Miose im Schlaf.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich demnach bei der Miose im Schlaf und ebenso bei der Morphiumvergiftung um einen sehr verstärkten, d. h. ungehemmten Tonus des Oculomotoriuscentrums, welches in der Norm im wachen Zustande unter dem Einfluß stark hemmender Impulse steht, die von der Hirnrinde und vom Zwischenhirn unterhalten werden.

Miose durch Erregung des Oculomotoriuscentrums.

Erregung des autonomen Oculomotoriuscentrums selbst und dadurch bewirkte Pupillenverengerung kommt als Teilerscheinung vor bei der Wirkung einiger central angreifender Krampfgifte, namentlich des Pikrotoxins[3]. Dies ist deshalb von Interesse, weil durch dieses Gift nicht nur die Centren des parasympathischen Oculomotorius, sondern alle Centren der uns bekannten parasympathischen Nerven — Chorda, Vagus, Pelvicus — elektiv erregt werden, woraus auf eine specifische, allen diesen Centren ähnlich wie ihren Endapparaten gemeinsame Struktur geschlossen werden darf.

Botulismus. Mydriasis durch Lähmung des Oculomotoriuscentrums.

Mydriasis und Akkommodationslähmung neben Trockenheit des Mundes, der Augen, der Haut, Schlinglähmung sowie Darm- und Blasenverhaltung werden auch bei Fleisch-, Fisch-, Mießmuschel-, Austern-, Käse- und namentlich Wurstvergiftung (Botulismus) beobachtet, hier aber als Folge der Lähmung nicht der peripheren Endteile parasympathischer Nerven, sondern ihrer centralen Ursprünge im verlängerten Mark. Dabei sind die Kerne der zugeordneten cerebrospinalen Nerven mitbetroffen, so insbesondere die Centralinnervation der äußeren Augenmuskeln: daher denn Ptosis und Doppelsehen fast regelmäßige Begleiterscheinungen sind. Diese, sowie das Fehlen von Aufregung und von Hautrötung, bilden leicht erkennbare Unterschiede von der Atropinvergiftung[4].

Erregung der Endapparate des Oculomotorius.

Die parasympathischen Endapparate in dem Sphincter pupillae und im M. ciliaris werden erregt durch die Gifte der Physostigmingruppe. Das wichtigste von ihnen ist hier das Physostigmin selbst.

Physostigmin.

Physostigmin oder Eserin ist ein Alkaloid in der aus Afrika stammenden Kalabarbohne, Gottesurteilbohne, Esere, der Frucht von Physostigma venenosum. Es bildet mit Schwefelsäure und mit Salicylsäure gut krystallisierende, farblose, hygroskopische Salze. Ihre wässerige Lösung färbt sich nach einiger Zeit rötlich bis dunkelkirschrot, unter Bildung eines unwirksamen Oxydationsproduktes (Rubreserin). Neben dem Eserin findet sich in der Kalabarbohne noch ein zweites, ähnlich wirkendes Alkaloid, Eseridin, und ein anderes, krampferregendes, das Kalabarin.

Physostigminmiose.

Bringt man einige Tropfen einer 1%igen Eserinlösung in den Bindehautsack eines Auges, so wird etwa nach 20 Minuten die Pupille eng, und der Ciliarmuskel beginnt sich zu kontrahieren. Nahpunkt und Fernpunkt rücken näher heran und nach $^1/_2$ Stunde fällt der Fernpunkt fast mit dem normalen Nahpunkt zusammen. Nach etwa 2 Stunden hat der Akkommodationskrampf sein Ende erreicht, während die Pupille noch längere Zeit verengt bleibt; doch zeigt sich auch dann noch der Akkommodationsapparat viel erregbarer als normal, und der geringste Willensimpuls ruft stärkste Akkommodation hervor (*Hamer*[5]).

[1] Vgl. die gleichsinnige Beobachtung über centralen Vagus- und Accelerans-tonus bei Depressorreizung: *v. Brücke*, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, 11/12.

[2] *Karplus* u. *Kreidl*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143.

[3] Cf. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.

[4] Lit. bei *Uhthoff*, l. c., S. 168.

[5] *Hamer* 1863, nach *Snellen* in *Gräfe-Sämisch'* Handbuch, 1905.

Analyse der Eserinmiose.

Zur Erklärung der Eserinpupille könnte zunächst ebenso an eine Lähmung des dilatatorischen, wie an einen Krampf des constrictorischen Irisapparates oder an beides zugleich gedacht werden. Indes zeigt der Versuch, daß der Dilatator seine Erregbarkeit behalten hat: reizt man nämlich bei einem Tiere, dessen Pupille durch Eserin maximal verengt ist, den Halssympathicus, so erweitert sie sich in normaler Weise. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß nicht der Tonus in dem Sympathicusendapparate der Iris durch das Eserin doch vielleicht eine Abschwächung erfährt. Es ist das sogar insofern wahrscheinlich, als, wie es scheint, überhaupt jede Erregung des Sphincters mit einer Erschlaffung des Dilatators und umgekehrt verbunden ist[1].

Der Angriffspunkt des Eserins liegt also in dem Sphincter iridis, u. zw. aller Wahrscheinlichkeit nach in den parasympathischen Endapparaten des Oculomotorius, denn das Eserin verengert die Pupille unter gewissen Umständen noch nach der Durchtrennung der kurzen Ciliarnerven oder nach Entfernung des Ganglion ciliare, aber nicht mehr dann, wenn eine genügend lange Zeit nach dieser Durchtrennung verstrichen ist, um die Endapparate degenerieren zu lassen. Genauer genommen besteht die Wirkung nicht in einer unmittelbaren Erregung, sondern in einer hochgradigen Erregbarkeitssteigerung. Dies folgt aus den weiter unten mitgeteilten Beobachtungen über die Erniedrigung der Reizschwellenwerte der Nerven unter dem Einfluß von Eserin; und dazu stimmt es, daß das Eserin nach vorheriger Durchschneidung des Oculomotorius, d. h. nach Wegfall der centralen Impulse, zunächst keine sichtbare Wirkung äußert, den bestehenden Sympathicustonus also nicht überwindet. Erst nach Sympathicusdurchtrennung wird es wirksam und verengt die Pupille: dann nämlich genügen die vom Blut gelieferten chemischen Reize, um die durch Eserin übererregbar gewordenen Oculomotoriusendapparate wirksam zu erregen. Dies ist wichtig hervorzuheben wegen der analogen erregbarkeitssteigernden Wirkung des Eserins auf die anderen parasympathischen Nervenendapparate (s. weiter unten).

Veränderung der Akkommodation.

Auch in dem Ciliarmuskel sind es die Nervenendapparate des Oculomotorius, die durch Eserin übererregbar werden und dadurch zu erleichterter Akkommodation und zu Akkommodationskrampf führen. Die Folge ist, außer der Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, über dem Nahpunkt gelegene Gegenstände scharf zu sehen, eine Überschätzung ihrer Größe (Makropie), weil sie wegen der geringen Akkommodationsanstrengung für entfernter, und, da der Sehwinkel derselbe geblieben, für größer gehalten werden.

Herabsetzung des intraokularen Druckes.

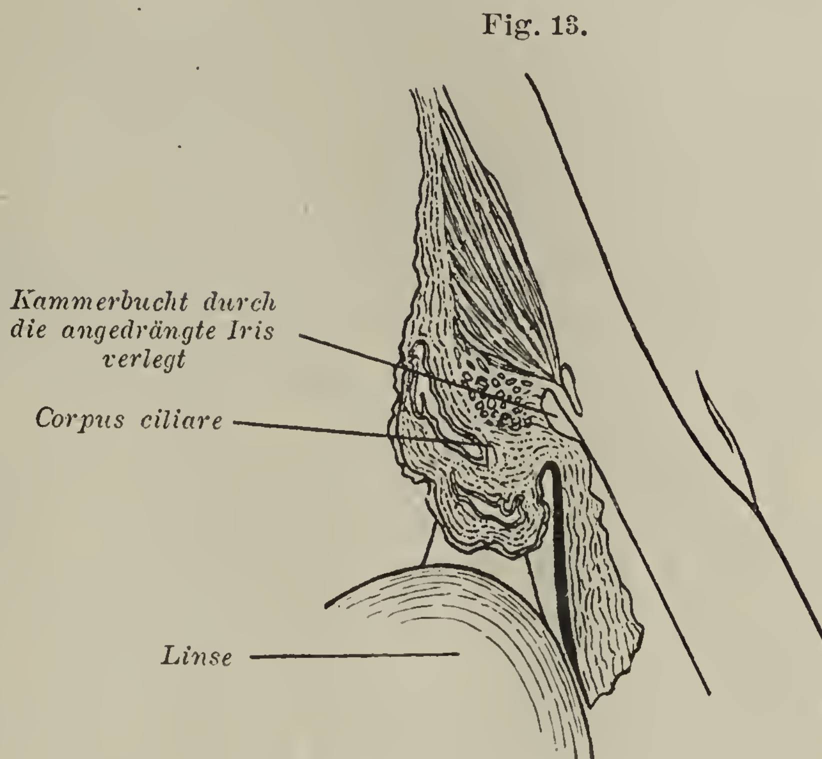
Viel wichtiger aber ist eine andere Folge der Physostigminwirkung, nämlich die Herabsetzung des intraokularen Druckes beim Glaukom (*Laqueur*[2]); sie kommt hauptsächlich zu stande durch die Entfaltung der *Fontana*schen Räume infolge des konzentrischen Hereinrückens des Corpus ciliare, insbesondere aber durch Eröffnung der Kammerbucht, wenn sie im glaukomatös erkrankten Auge von der an die Cornea gedrängten Iris abgeklemmt ist (vgl. Fig. 13). Durch den Eserinreiz wird die Iris zur Pupillenmitte gespannt und von der

[1] Vgl. *Waymouth Reid*, Journ. of. Phys. 1895, Bd. 17.
[2] *Laqueur*, Arch. f. Ophth. 1877, Bd. 23, S. 149.

Bulbuswand abgezogen und so der Abfluß des Kammerwassers wesentlich erleichtert. Die Figuren 14 und 15 zeigen die Wirkungen des Eserins und des Atropins an fixierten Präparaten von Affenaugen.

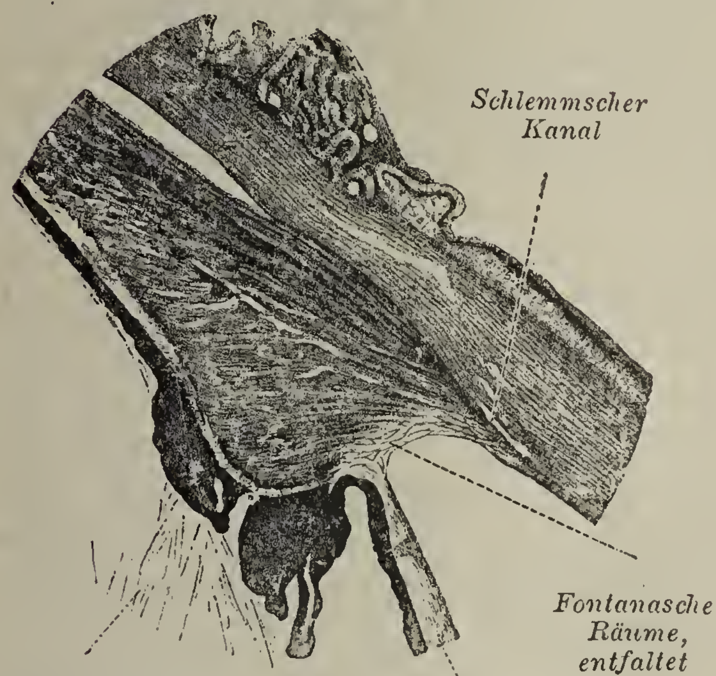
Bei Kaninchen soll nach *Grönholm*[1] eine Contraction der Irisgefäße durch Eserin die Ursache der Druckverminderung sein. *Knape*[2] fand dagegen am Kaninchenauge unter dem Einflusse von Eserin wie von Atropin immer eine aktive Hyperämie der Iris und keine Änderung der Gefäße des Augenhintergrundes. Auch konnte er in seinen mit allen Kautelen ausgeführten Versuchen am normalen Auge, abgesehen von schnell vorübergehenden Anfangsschwankungen, nie eine Änderung des intraokularen Druckes, weder Sinken bei der Eserinmiosis noch Steigen bei der Atropinmydriasis beobachten, was sich aus dem normal funktionierenden Reguliermechanismus des Auges erklärt. Ist dieser aber gestört, so treten die Folgen der Iriscontraction oder -erschlaffung auf den Druck wirksam ein. Als Quelle für die Kammerwasserbildung ist neben der Transsudation aus den Uvealgefäßen eine echte Epithelialsekretion des Ciliarkörpers nachgewiesen worden, die sich gegen Eserin und Atropin ebenso verhält wie bei allen anderen echten Drüsen[3].

Fig. 13.



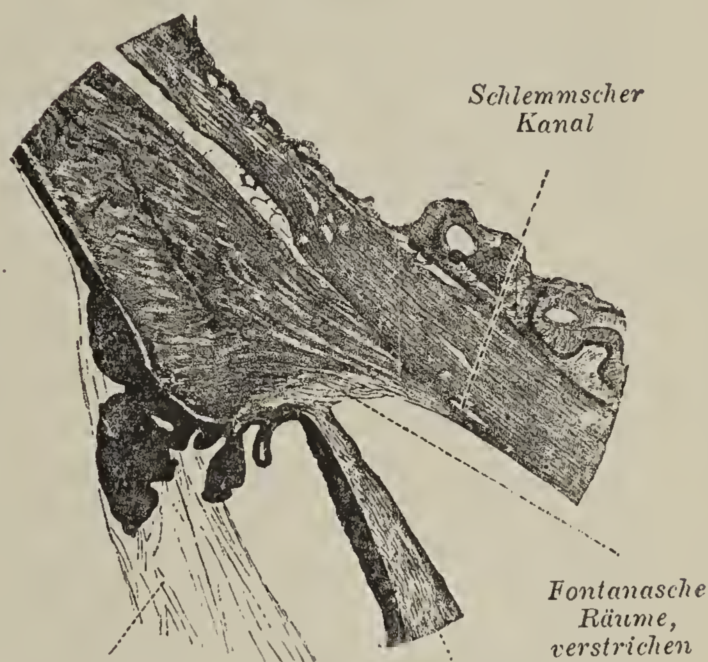
(Nach E. Fuchs, Lehrbuch d. Augenheilk. 1910, S. 527.)

Fig. 14.



Eserin am Affenauge nach Heine.

Fig. 15.



Atropin am Affenauge nach Heine.

---

[1] *Grönholm, Gräfes* Arch. 1900, Bd. 49, S. 620.

[2] *Knape,* Einfluß von Atropin und Eserin auf den Stoffwechsel in der vorderen Augenkammer. Arb. Physiol. Inst. Helsingfors. Festschrift 1910, S. 215, ferner: *Wessely* (1913), *Seidel* (1918). Ältere Literatur in *Gräfe-Sämisch* Handbuch 1903, Abschnitt von *Leber* S. 203 ff. u. 347 ff.

[3] *E. Seidel, Gräfes* Arch. 1918, Bd. 95; Ber. Ophth. Ges. Heidelberg 1918.

Bei der **Behandlung des Glaukoms** kann daher das Eserin sowohl dazu dienen, durch Verbreiterung der Iris die Iridektomie zu ermöglichen, als auch selbst unmittelbar die pathologische Drucksteigerung zu vermindern.

Es ist übrigens bei der Anwendung, d. h. Eintröpfeln einer $1/4$ bis 1%igen Lösung in den Bindehautsack zu bemerken, daß die eingetropfte Flüssigkeit zum großen Teil durch die Tränenkanälchen in die Nasen- und Mundhöhle gelangt und so Allgemeinvergiftung erzeugen kann. Um dies zu verhindern, kann man die Tränenkanälchen mit dem Finger eine Zeitlang zudrücken lassen. Dies gilt selbstverständlich für alle ins Auge gebrachten medikamentösen Lösungen, mit Ausnahme der öligen. Das neuerdings empfohlene[1] **Physostol** ist Eserinbase in Olivenöl gelöst.

Sonstige Physostigminwirkungen an autonomen Endapparaten.

Dieselbe **Erregbarkeitssteigerung**, die wir an dem parasympathischen Oculomotoriusapparate nach Eserin beobachten, kommt auch an allen übrigen fördernden parasympathischen Nervenenden und ebenso an den Nervenendigungen in den Schweißdrüsen zu stande (Steigerung der Herzvaguserregbarkeit: *Winterberg*[2]; Darmvagus, Chorda tympani, Pelvicus: *Loewi* u. *Mansfeld*[3]).

Es erfolgt daher bei allgemeiner Physostigminwirkung Tränen-[4] und Speichelfluß, Sekretion der Schleim- und Bronchialdrüsen, Schweißausbruch, verstärkte Contractionen der Bronchial-, Magen- und Darmmuskulatur, Erbrechen und heftiger Durchfall, ebenso krampfhafte Contraction der Blase und unter Umständen des Uterus, endlich verlangsamter Herzschlag. Alle diese Wirkungen lassen sich durch ausreichend große Gaben von Atropin aufheben. **Therapeutisch** kommt nur die Wirkung auf den Darm bei Atonie, Meteorismus etc. sowie die auf den Herzvagus in Betracht.

Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate der quergestreiften Muskeln.

Aber nicht nur an den genannten parasympathischen Nervenendapparaten steigert Physostigmin die Erregbarkeit, sondern auch an den spinalen, die **quergestreifte Muskulatur** versorgenden Nervenendapparaten. Die Erregbarkeit der Endplatten wird erhöht, so daß vorher unterschwellige Reize wirksam werden. Sind die motorischen Endapparate durch **Curare** soweit gelähmt, daß selbst stärkste faradische Nervenreizung erfolglos bleibt, so kann die Erregbarkeit durch Eserin wieder hergestellt, durch stärkere Gaben Curare dann wieder völlig gelähmt werden; curarisierte, der Erstickung unterliegende Tiere beginnen nach Eserininjektion wieder zu atmen und sich zu bewegen (vgl. Curare, S. 10).

Harnack und *Witkowski* haben durch Prüfung der zureichenden Reizstärke des induzierten Stromes bei **direkter** Applikation festgestellt, daß die Erregbarkeit auch **curarisierter Froschmuskeln** durch Eserin gesteigert wird, und beziehen dies auf die contractile Muskelsubstanz selbst; möglich aber, daß es sich auch noch um nervöse, peripherwärts vom Curareangriffspunkt liegende Elemente

---

[1] *Binder*, Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1906, Nr. 4—6.

[2] *Winterberg*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4.

[3] *Loewi* u. *Mansfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 180.

[4] Die Tränenabsonderung wird mittels des Nervus intermedius (facialis) angeregt, mittels des Halssympathicus gehemmt. Vgl. unter anderen *Arloing*, Arch. de phys. n. et path. 1890 u. 1891; *L. R. Müller* u. *W. Dahl*, D. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 99.

handelt; denn die „direkte“ faradische Erregung des curarisierten Muskels betrifft wahrscheinlich nicht die Muskelzellen selbst oder allein, sondern Nervenendapparate peripher von den curaregelähmten Nerventeilen[1].

Fibrilläre Muskelzuckungen.

Physostigmin ruft aber an der quergestreiften Muskulatur noch eine andere sehr auffällige und theoretisch wichtige Erscheinung hervor, nämlich fibrilläre oder richtiger fasciculäre, über den ganzen Körper verbreitete Zuckungen, ähnlich dem starken Zittern beim Frieren. Der Angriffspunkt dieser Wirkung ist in Nervenendapparaten zu suchen; denn die Zuckungen bleiben nach der Nervendurchschneidung zunächst, wenn auch abgeschwächt, bestehen, lassen sich aber nach der Degeneration der durchschnittenen Nerven in den zugehörigen Muskeln nicht mehr hervorrufen (*Magnus*[2]); sie werden durch Curare nicht aufgehoben, dagegen leicht durch kleine Mengen von Atropin (*Rothberger*[3]) sowie durch Calciumsalze (*Loewi*[4]).

Das läßt nun stark vermuten, daß die bei diesem Muskelzittern beteiligten Endapparate autonomer Natur sein mögen, daß also außer den spinalmotorischen nicht nur sympathische, die Gefäße der Muskeln versorgende, sondern auch motorisch-parasympathische Fasern — möglicherweise der Wärmeregulation dienend — zu den Muskeln gelangen[5].

Antagonismen.

Wir haben es also an zwei Systemen, dem parasympathischen und dem spinalen, mit einem wechselseitigen Antagonismus zu tun, zwischen Eserin und Atropin bei dem einen, Eserin und Curare bei dem anderen, wobei in beiden Fällen das Physostigmin der schwächere Antagonist ist. Dies läßt sich verstehen in der Vorstellung, daß das Eserin und Atropin, resp. das Eserin und Curarin mit dem gleichen Substrat in den Nervenenden eine reversible chemische Verbindung einzugehen bestrebt sind, u. zw. mit entgegengesetzter funktioneller Wirkung und mit sehr verschieden starker Avidität, so daß das weniger avide Physostigmin schon durch sehr kleine Mengen des viel avideren Atropins, bzw. Curarins verdrängt werden kann, ähnlich wie O_2 durch CO aus der Verbindung mit Hämoglobin[6]. Es ist aber auch möglich und sogar wahrscheinlicher, daß die Angriffspunkte — wenigstens für Physostigmin und Atropin an der Iris — verschieden sind.

Die eserinempfindlichen Elemente in der Iris verschwinden mit der nervösen Degeneration nach Ausrottung der Nervi ciliares breves oder des Ganglion ciliare; es bleiben dann aber noch in der Iris erregbare Elemente erhalten, die nicht rein muskulärer Natur sind, sondern eine myoneurale Zwischensubstanz bilden. Diese Zwischensubstanz ist für Eserin unempfindlich, wird aber durch Pilocarpin (s. später) erregt, so daß Miose erfolgt; Atropin hebt diese Pilocarpinwirkung auf, hat also aller Wahrscheinlichkeit nach hier auch seinen Angriffspunkt (*Anderson*[7]). Bei mäßiger Atropinisierung würde dann hier ein „Block“ gebildet, durch den zwar die normalen Erregungsimpulse des Oculomotorius nicht hindurchgehen können, wohl aber die durch die Eserinwirkung verstärkten, d. h. wirksamer gewordenen. Vollständige Atropinisierung würde dann zuletzt auch für diese den

---

[1] Vgl. *Herzen*, Interméd. des Biolog. 1898, Bd. 15, und *Joteyko*, Inst. Solvay, Trav. IV, 1901.

[2] *Magnus, Pflügers* Arch. 1908, Bd. 123.

[3] *Rothberger*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 87, S. 139; Abweichende Beobachtung und Deutung von *J. N. Langley* u. *T. Kato,* Journ. of Physiol. 1915, Bd. 49; vgl. auch *H. Fühner,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82.

[4] *Loewi,* Unveröffentl. Unters.

[5] Über den anatomischen Nachweis autonomer Muskelnerven s. *J. Boeke*, Anat. Anz. 1913, Bd. 44, 15/16; Studien zur Nervendegeneration, Amsterdam 1916. April. Über die Frage nach der Bedeutung der autonomen Innervation für den Tonus der quergestreiften Muskeln s. *S. de Boer*, Fol. neurobiol. VII, 1913; Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 65; *Dusser de Barenne, Pflügers* Arch. 1916, Bd. 166; *Nigrin y Lopez* u. *v. Brücke, Pflügers* Arch. 1916, 166.

[6] Über den analogen Antagonismus zwischen Atropin und Pilocarpin vgl. *Cushny*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914, VI, S. 439.

[7] *Anderson,* J. of Physiol. 1905 und 1906, Bd. 33.

Durchgang zur contractilen Substanz sperren. Es wäre der Antagonismus Atropin-Eserin also nicht im strengen Sinne doppelseitig.

Wirkung aufs Herz.

Schließlich ist zu erwähnen, daß auch am Herzmuskel durch Eserin gewisse Erregungserscheinungen hervorgerufen werden (*Winterberg*[1]).

Centralnervensystem.

Die Steigerung der nervösen Erregbarkeit durch Eserin beschränkt sich übrigens nicht auf die peripheren Apparate, sondern macht sich auch an einigen Teilen des Gehirns und Markes geltend. Die Atmung wird beschleunigt und vertieft, ein Erfolg peripherer Lungenvaguswirkung (*Bezold* und *Götz*), aber auch direkter Erregung des medullaren Atemcentrums (*Rothberger*[2]). Auch die motorischen Rindencentren werden erregbarer, was insbesondere bei schon vorhandener Neigung zu epileptischen Krämpfen deutlich hervortritt (*Harnack* und *Witkowski*[3]).

Pilocarpin.

Ähnlich wie das Physostigmin wirkt auf Iris und Ciliarmuskel das Pilocarpin, es erzeugt ebenfalls Miose, Akkommodationskrampf und Herabsetzung des intraokularen Druckes, alles aber schwächer, weniger anhaltend und erst in viel größeren Gaben (2%ige Lösung) als Physostigmin (*Jaarsma*[4]). Ein anderer, für die Praxis allerdings nicht wichtiger, theoretisch aber wesentlicher Unterschied besteht darin, daß das Pilocarpin nicht, wie Eserin, die Erregbarkeit erhöht, sondern selbst unmittelbar die Endapparate erregt. Der miotische Erfolg tritt nämlich ein auch nach Fortfall der centralen Innervation (postganglionäre Oculomotoriusdurchschneidung) und trotz bestehendem Antagonistentonus des Sympathicus, und bei dem Abklingen der sichtbaren Wirkung hinterbleibt nicht, wie bei Physostigmin, noch ein latenter Zustand gesteigerter Erregbarkeit (s. o. S. 168), sondern eine Parese der Oculomotoriusendigungen: Die Pupille wird weiter als normal (*Harnack* u. *Meyer*[5]) und die Akkommodation bleibt erschwert, der Nahpunkt hinausgeschoben (*Falchi*[6]). Auch die übrigen Wirkungen des Pilocarpins auf parasympathische Endapparate sind als direkte Erregung aufzufassen.

Muscarin etc.

Dem Pilocarpin schließen sich in ihren Wirkungen auf das Auge und die meisten anderen parasympathisch innervierten Organe an: das Nicotin, das Gift des Fliegenpilzes Muscarin[7] und das Cholin[8] sowie die Ester des Cholins[9]; ferner auch das Arecolin, eine aus der Betelnuß gewonnene Base. Das Bromhydrat dieser Base ruft, in 1%iger Lösung ins Auge getropft, Miose und vorübergehenden Akkommodationskrampf mit nachfolgender schwacher Mydriasis hervor (*Marmé, Lavagna, Fröhner*[10]).

Atropin.

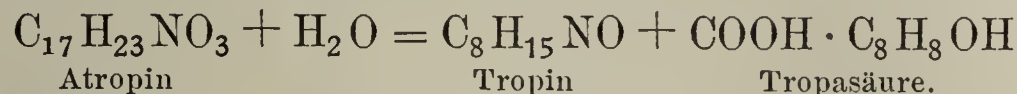
Die entgegengesetzte, d. h. lähmende Wirkung auf die parasympathisch innervierten Organe haben das Atropin und seine Verwandten.

---

[1] *Winterberg,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4 (daselbst Literatur).
[2] *Rothberger, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 87.
[3] *Harnack* und *Witkowski,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5.
[4] *Jaarsma,* Diss. Leiden 1880.
[5] *Harnack* u. *Meyer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12.
[6] *Falchi,* Giorn. della R. Acc. di med. di Torino 1885.
[7] Vgl. dazu *Schultz,* Arch. f. Physiol. 1898.
[8] *F. Müller, Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 289.
[9] *H. H. Dale,* Journ. of Pharm. u. Therap. 1914, VI.; vgl. darüber S. 271.
[10] *Marmé,* Göttinger Nachrichten 1889; *Lavagna,* Therap. Monatshefte 1895, S. 365; *Fröhner,* Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 1894.

Dieses Alkaloid von der Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ findet sich in allen Arten der Pflanzengattungen Atropa, Datura, Hyoscyamus, Scopolia, Duboisia u. a. Seinem Bau nach bildet es einen basischen Ester, der durch Alkalien oder Säuren sich in einen basischen Alkohol, das Tropin, und eine aromatische Säure, die Tropasäure, spalten läßt.

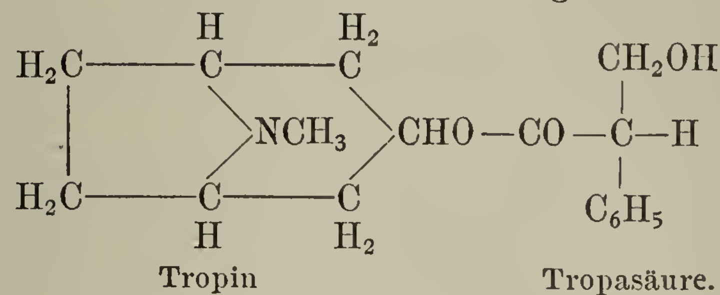
Vorkommen. *Chemisches.*



$$C_{17}H_{23}NO_3 + H_2O = C_8H_{15}NO + COOH \cdot C_8H_8OH$$

Atropin Tropin Tropasäure.

Nach *Willstätter* ist die Konstitution durch folgendes Schema auszudrücken:



Diese Formel hat für uns ein zweifaches Interesse; der basische Anteil, das Tropin, ist nahe verwandt mit dem Ekgonin (vgl. S. 142), dem basischen Teil des ebenfalls esterartigen Cocains, welches in mancher Richtung auch ähnliche Wirkungen wie das Atropin entfaltet. Die Tropasäure enthält, wie die Formel zeigt, ein unsymmetrisches C-Atom, kommt also als linksdrehende, rechtsdrehende oder racemische inaktive Form vor und bildet dementsprechende Tropeine. Das gewöhnliche Atropin ist inaktiv, d. h. ein Gemisch von links- und rechtsdrehender Base, von denen die erstere mit dem natürlichen Links-Hyoscyamin identisch ist (*Gadamer*[1]). Links-Hyoscyamin ist nun an den parasympathischen Nervenendigungen doppelt so stark wirksam als Atropin, und die weitere Untersuchung hat in der Tat ergeben, daß Rechts-Hyoscyamin auf diese Apparate fast ganz ohne Wirkung ist (*Cushny*[2]). Der gleiche merkwürdige Unterschied hat sich auch zwischen den nahe verwandten Alkaloiden Links- und Rechts-Scopolamin gezeigt (*Cushny*[3]), Analoges aber auch bei anderen Giften, wie namentlich dem Links- und Rechts-Adrenalin. Den Grund dieses verschiedenen Verhaltens der optisch-Isomeren im Tierkörper kennen wir nicht.

Atropinmydriasis.

Bringt man einen Tropfen einer 1%igen Atropinlösung in den Bindehautsack, so beginnt nach ca. 15 Minuten die Pupille sich zu erweitern und alsbald auch der Nahpunkt hinauszurücken bis zur vollständigen Lähmung der Akkommodation. Beides ist Folge der Lähmung der parasympathischen Oculomotoriusendigungen im Sphincter iridis und im Musculus ciliaris; denn wenn an einem atropinisierten Auge intrakraniell der Nervus oculomotorius oder in der Orbita die kurzen Ciliarnerven gereizt werden, so bleibt jeder Erfolg an der Iris aus, während der Sphinctermuskel auf direkte elektrische Reizung noch gut anspricht[4].

Analyse der Atropinwirkung am Auge.

Insoweit jede Lähmung des Sphincters höchstwahrscheinlich den Tonus des antagonistischen Dilatators steigert[5], wird auch das Atropin tonus- oder erregbarkeitssteigernd auf den sympathisch innervierten Dilatator wirken; sehr merklich oder wesentlich ist dieser Effekt aber nicht, denn auch nach stärkster Atropinisierung gelingt es stets, die weite Pupille durch central-elektrische oder peripher-pharmakologische Reizung des Nervus sympathicus noch mehr zu erweitern. Wenn der

[1] *Gadamer,* Arch. d. Pharm. 1901, Bd. 239, S. 294.
[2] *Cushny,* Journ. of. Phys. 1903, Bd. 30.
[3] *Cushny,* ebenda 1905, Bd. 32.
[4] Vgl. *Schultz, Engelmanns* Archiv, daselbst Literatur. 1898.
[5] Vgl. *Waymouth Reid,* Journ. of. Physiology 1895, Bd. 17.

natürliche centrale Hemmungstonus für den Oculomotorius erlischt, wie im Schlaf (*Rudolph*)[1] oder in der Chloralnarkose[2], so wird die im Wachen weite Atropinpupille in der Regel enger. Auch daraus folgt, daß das Atropin sicher keinen unmittelbar erregenden Einfluß auf die Sympathicusendigungen hat, sondern lediglich einen schwächenden auf die parasympathischen Endapparate des Oculomotorius.

Die Atropinwirkung erstreckt sich auf mehrere Tage, da die Akkommodationslähmung erst nach 2—3 Tagen, die Mydriasis erst nach 8—10 Tagen vollständig geschwunden ist. Bei alten Leuten ist der Atropinerfolg an der Iris gering, am presbyopischen Akkommodationsapparat fast Null.

Nebenwirkungen. Aus analogen Gründen wie die Makropie bei Eserin erklärt sich bei der Atropinisierung die Täuschung der Mikropie. — Die weite, reaktionslose Pupille läßt auch grelles Licht unbehindert ein, daher denn Blendung und Lichtscheu eintreten können. Durch die Retraction der Iris verstreichen die *Fontana*schen Räume, so daß der Abfluß des Kammerwassers erschwert wird; es entsteht daher leicht Drucksteigerung im Auge und bei disponierten Kranken leicht ein akuter Glaukomanfall[3].

Auf die Oculomotoriusendigungen in der quergestreiften Iris der Vögel und Reptilien hat Atropin keinen Einfluß; sie werden dagegen durch Curare gelähmt, auffälligerweise aber nicht durch die zahlreichen, sonst curareartig wirkenden, quartären Ammoniumbasen, durch die sie vielmehr stark erregt werden. Eine wesentliche Analogie in dem Verhalten der quergestreiften Vogeliris zu den übrigen quergestreiften Muskeln besteht also nicht, dagegen ein pharmakologisch[4] und übrigens auch morphologisch[5] sehr ähnliches Verhalten der Vogeliris mit dem Herzmuskel. — Die ausgeschnittene Amphibien- und Fischiris, z. B. vom Aalauge, kontrahiert sich bei Belichtung: Atropin hebt diese Reaktion auf[6].

Anwendung in der Augenheilkunde. Die Atropinisierung des Auges ermöglicht durch Ausschaltung jeder Akkommodation die sichere Bestimmung der Refraktion, erleichtert durch die weit gewordene Pupille die ophthalmoskopische Untersuchung der Linse und des Augenhintergrundes, operative Eingriffe an der Linse u. s. w.; die völlige Ruhigstellung des muskulären Apparates im Auge ist bei schmerzhaftem Akkommodationskrampf sowie bei allen entzündlichen Vorgängen (Iritis etc.) von heilsamem Erfolg. Dazu kommt noch eine wenn auch nur schwache anästhesierende Wirkung des Atropins auf die sensiblen Nervenendigungen der Hornhaut und Iris. Nach all dem gehört das Atropin zu den am meisten gebrauchten Mitteln in der Augenheilkunde. Dazu ist zu bemerken, daß nach oft wiederholtem Atropineinträufeln ins Auge sich aus unbekannten Gründen mitunter eine Conjunctivitis, in seltenen Fällen auch ödematöse Schwellung der Lider einstellt[7]. Bei solcher Überempfindlichkeit

---

[1] *Rudolph*, Zentralbl. f. klin. Med. 1892, Nr. 40, S. 833.

[2] *Levinstein,* Berl. klin. W. 1876, Nr. 27; vgl. auch *Ulrich,* Arch. f. Ophth. 1887, Bd. 33, S. 2.

[3] S. dazu S. 145, die Angaben von *Knape*. Arb. Physiol. Inst. Helsingfors, Festschrift 1910; ferner *Graser, Höltzke,* zit. bei *Leber*, *Gräfe-Sämisch,* Handb., S. 349.

[4] *H. Meyer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32.

[5] *J. Boeke,* Kgl. Akademie van Wetensch. te Amsterdam, Juli 1915.

[6] *Magnus,* Zeitschr. f. Biolog. 1899, Bd. 38; *E. Guth*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 85.

[7] Vgl. *Uhthoff, Gräfe-Sämisch'* Handb. 1901, Bd. 11, Kap 22, wo auch Lit.

gegen Atropin wendet man zweckmäßig Scopolaminum hydrobrom. (0·1—0·3%)[1] an; wo es nur auf rasch vorübergehende Pupillenerweiterung ankommt, ist das Homatropin (1%) vorzuziehen, weil es wenig und kurzdauernd die Akkommodation beeinträchtigt; desgleichen Euphthalmin (2—5%) und Eumydrin (1%).

Sonstige Atropinwirkungen.

Die peripher angreifende Wirkung des Atropins erstreckt sich auf alle fördernden parasympathischen Nervenendapparate; es schwächt daher im allgemeinen die Bewegung und den Tonus der glatten Muskeln sowie die Tätigkeit der Drüsen. Mund und Haut werden trocken und auch die Magen- und Darmsekretion wird vermindert. Im Herzen werden die hemmenden Vagusendapparate gelähmt, so daß das Herz sehr frequent schlägt. Zugleich steigt der arterielle Blutdruck, die Haut aber rötet sich unter starker Erweiterung ihrer kleinsten Gefäße und die Körpertemperatur steigt (*Morat* et *Doyon*[2]).

Akute Atropinvergiftung.

Daraus ergeben sich die charakteristischen Symptome der akuten Atropinvergiftung, wie sie namentlich bei Kindern nach dem Genuß von Tollkirschen nicht ganz selten zur Beobachtung kommen: scharlachgerötete, heiße, trockene Haut, fliegender Atem und Puls, weite Pupillen in den trocken glänzenden Augen; dazu kommen lebhafte Aufregung mit Delirien, Lachen oder Schreien, heftige Bewegungen oder auch Konvulsionen; wegen der Lähmung eines Teiles der Schlundmuskulatur besteht Unfähigkeit zu schlucken, Wasserscheu. Schließlich tritt centrale Lähmung ein, Stupor, Schlafsucht, tiefes Koma, das in den Tod übergehen kann. Eine ganz ähnliche Vergiftung ruft der Genuß der Samen von Solanum dulcamara hervor[3]; über die äußerlich ähnlichen Vergiftungserscheinungen bei Botulismus vgl. das S. 167 Gesagte.

Schon wenige Milligramm Atropin rufen am Menschen sehr merkliche und oft stürmische Vergiftungserscheinungen hervor, jedoch ohne gefährliche Folgen. Diese treten erst nach erheblich größeren Mengen ein. Als tödliche Dosis für Erwachsene wird — wahrscheinlich noch zu niedrig — 0·1 *g* Atropin angegeben, bei Kindern soll schon 0·01 *g* tödlich sein können; ganz kleine Kinder sind besonders empfindlich (*E. Fuchs*). Für die Erkennung und den Nachweis der Vergiftung mit Tollkirschen kann außer der chemischen und namentlich pharmakologischen Reaktion des Atropins auch die blaue Fluorescenz verwertet werden, die dem Harn der Vergifteten durch das in der Belladonna wie in der Scopolia vorkommende Glykosid Scopoletin erteilt wird (*A. Paltauf*[4]).

Behandlung.

Die Behandlung besteht vor allem in Magenausspülung. Bei hochgradiger Aufregung ist Morphin zu geben; in gefahrdrohendem, komatösem Stadium dürfte sich neben der Injektion von Excitantien (Coffein, Strychnin, Campher) die entgiftende Auswaschung durch reichliche Infusion erwärmter *Ringer*-Lösung in eine Vene nützlich

---

[1] Scopolamin ist an der Iris etwa 10mal so wirksam, als Atropin; vgl. *G. Joachimoglu*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 35, auch *Feddersen*, Diss. Berlin 1884.

[2] *Morat* et *Doyon*, C. r. Soc. Biol. 1892.

[3] Vgl. *Hilbert*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 52.

[4] *A. Paltauf*, Wiener klin. Woch. 1888, Nr. 5.

erweisen; da die Blase meist gelähmt ist, wird die Entleerung durch den Katheter zu bewirken sein.

Chronische Vergiftung. Als Folgen chronischer Vergiftung mit Atropin oder den ihm verwandten Alkaloiden können bei lang anhaltendem medizinischen Gebrauch Appetitlosigkeit, Abmagerung, Gewichtsverlust entstehen (*v. Anrep, Marandon de Montyel*[1]). Möglich, daß die anhaltende oder doch oft wiederholte Störung der Drüsensekretion hauptsächlich daran schuld ist[2].

Empfindlichkeit. Bemerkenswert ist die große Resistenz einiger pflanzenfressenden Tiere, namentlich der Ziegen, Schafe und Kaninchen gegen Atropin; sie beruht nach *Fleischmann*[3] bei Kaninchen auf der Fähigkeit ihres Blutes, das Atropin unwirksam zu machen oder zu zerstören; auch der Leber kommt diese Fähigkeit zu[4]. Pferde und Rinder sind erheblich empfindlicher. Mittelgroße Hunde vertragen Dosen bis zu 1 *g* und darüber, Katzen sterben mitunter schon nach einigen Zentigramm.

Sonstige therapeutische Anwendung. Therapeutisch wird Atropin außer in der Augenheilkunde überall da verwendet werden können, wo eine entsprechende Beeinflussung der Endapparate des parasympathischen Nervensystems angezeigt ist, also zur Aufhebung von Drüsensekretionen, Schweiß, Speichel- oder Tränenfluß, von Krampfzuständen der glattmuskeligen Organe, Bronchien, Magen, Darm, Gallen- und Harnblasensphincteren, Uterus u. s. w., oder von Herzvaguserregung, außerdem zur Anregung des centralen Nervensystems, namentlich des Atemcentrums, z. B. bei Morphinbetäubung (*E. Reichert*[5]). Vgl. darüber die einzelnen Kapitel.

Präparate. Von Präparaten kommen außer dem Atropinsulfat (0·0005—0·001 *g* pro dosi, 0·003 *g* pro die) auch die galenischen Präparate, die Extrakte und Tinkturen aus den Blättern von Belladonna, Hyoscyamus u. s. w. in Betracht; die Extrakte enthalten 1—1½% Alkaloide, die je nach der Zubereitungsweise ein wechselndes Gemenge von Atropin und l-Hyoscyamin bilden. Im Hyoscyamus findet sich neben Hyoscyamin in kleinen Mengen Hyoscin (Scopolamin), woraus sich seine stärker narkotische Wirkung ergibt.

Ersatzmittel des Atropins. Dem Atropin analog zusammengesetzt und qualitativ ebenso, quantitativ schwächer und vorübergehender wirkend ist das Homatropin, ein synthetisch gewonnener Ester des Tropins mit der Mandelsäure $C_6H_5CH\langle{}^{OH}_{COOH}$. Maximaldosen wie bei Atropin! Das Scopolamin oder Hyoscin, $C_{17}H_{21}NO_4$, das ebenfalls gelegentlich als Mydriaticum in $^1/_{10}$—$^1/_5$%iger Lösung, mehr aber noch als centralwirkendes Narkoticum dient (s. S. 56), ist der Tropasäureester des Scopolins, $C_8H_{13}NO_2$. — Durch Addition einer Methylgruppe kann aus dem tertiären Atropin die quartäre Base Methylatropin gewonnen werden, die als Nitrat unter dem Namen Eumydrin eingeführt worden ist. Die allgemeinen, das Centralnervensystem be-

---

[1] *v. Anrep, Pflügers* Arch. 1880, Bd. 21; *Marandon de Montyel*, Bull. de Thér. 25. Febr. 1894, Bd. 126 (Duboisin).

[2] Vgl. dazu die physiologischen und histologischen Befunde an Speichel- und Pankreasdrüsen chronisch atropinvergifteter Katzen bei *H. Arima*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83 sowie *H. Metzner*, Verh. Ges. deutsch. Naturf. zu Köln 1909 u. Verh. deutsch. physiol. Ges. 1912.

[3] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518.

[4] *Cloëtta*, ibid. 1911, Bd. 64, S. 427.

[5] *E. Reichert*, The Therap. Monthly Philad. 1901.

treffenden Vergiftungserscheinungen sind bei ihm sehr abgeschwächt, die örtlichen Wirkungen am Auge erhalten (*Lindenmeyer*[1]).

Ein synthetisch gewonnenes Alkaloid ist Euphthalmin, $C_{17}H_{25}NO_3$, der salzsaure Mandelsäureester des Methylvinyldiacetonalkamins; es lähmt, wie das Atropin, die Oculomotoriusendigungen, jedoch bedarf es stärkerer (5—10%iger) Lösungen (*Treutler*[2]).

Cocain.

Von sympathischen Nerven werden die Vasoconstrictoren des Auges, die Radiärmuskulatur der Iris, sowie die glatte Lidmuskulatur (*Müller*scher Muskel) versorgt. Die Endigungen aller dieser Apparate werden durch Cocainsalzlösung (1%), die in den Bindehautsack getropft wird, in Erregung versetzt; bis zu den Retinalgefäßen gelangt das Cocain auf diesem Wege jedoch nicht, so daß Verengerung derselben nur bei allgemeiner Cocainvergiftung gelegentlich beobachtet wird (*Uhthoff*[3]). Die Conjunctival- und die Irisgefäße werden dagegen stark verengt, die Pupille dilatiert, die Lidspalte etwas erweitert. Die Mydriasis ist nicht maximal, auch bleibt die Lichtreaktion der Iris in beschränktem Maße bestehen, d. h. die Oculomotoriusendigungen behalten ihre Funktionsfähigkeit, was sich im Tierexperiment durch die auch am cocainisierten Auge erfolgreiche Reizung des Oculomotorius in der Schädelhöhle nachweisen läßt. Ebenso bleibt die Akkommodation nahezu ganz ungestört. Erst durch lang anhaltendes Bespülen des Auges mit starker (5%iger) Cocainlösung verlieren auch die Oculomotoriusendigungen ihre Erregbarkeit.

Cocainmydriasis.

Wird der Sympathicus peripher vom Ganglion cerv. sup. durchschnitten, so erweitert Cocain zunächst noch die verengte Pupille; ist aber nach einiger Zeit Degeneration der Sympathicusendigungen eingetreten, so hat das Cocain keine merkliche Wirkung mehr; seine Wirkung erstreckt sich danach also nur auf nervöse Apparate (*Schultz*[4]).

Da das Cocain die sensiblen Trigeminusendigungen der Hornhaut und Conjunctiva lähmt, so könnte daran gedacht werden, daß die Mydriasis auch Folge des Fortfalls sensibler Reize und der durch sie bedingten reflektorischen Iriscontraction sei. Dies wird aber widerlegt durch die Tatsache, daß andere, ebenfalls anästhesierende Mittel, wie das Holocain, das β-Eucain u. s. w., keine Mydriasis hervorrufen.

Anwendung des Cocains am Auge.

Der intraokulare Druck wird durch Cocain in der Regel herabgesetzt, was vermutlich auf die Contraction der das Kammerwasser liefernden Gefäße des Ciliarkörpers und der Iris zurückzuführen ist. Indes wirkt die Retraction der Iris durch Verlegung des *Schlemm*schen Abflußkanals der Druckminderung entgegen und führt sogar, namentlich bei schon glaukomatös Erkrankten, mitunter zu akuten Glaukomanfällen[5].

Die rasch eintretende und nur wenige Stunden anhaltende Mydriasis, die Anästhesie der Hornhaut und Conjunctiva und die Anämisierung der betreffenden Gewebe sind die Haupt-

---

[1] *Lindenmeyer*, Berl. klin. Woch. 1903, Nr. 47.
[2] *Treutler*, Klin. Mon. f. Augenheilk. 1897, S. 285.
[3] *Uhthoff*, l. c., S. 144.
[4] *Schultz*, *Dubois'* Arch. f. Physiol. 1898.
[5] Literatur bei *Uhthoff*, S. 145.

wirkungen, welche das Cocain seit seiner Einführung durch *Koller*[1] zu einem kaum entbehrlichen Mittel in der Augenheilkunde machen. Zum Anästhesieren der Hornhaut genügt wiederholtes Einträufeln einer 2—5%igen Cocainlösung, zur Irisanästhesie bedarf es einer 10%igen Lösung. Ein wenig wird der Wert des Mittels durch die Schädigung eingeschränkt, die unter seinem Einfluß das Epithel der Cornea erleidet. Es treten leicht diffuse Trübungen der Hornhaut auf, und die Heilung von Hornhautwunden wird durch Cocain verzögert.

Daß der Fortfall der sensiblen Trigeminusenden direkt trophische Störungen verursacht, wenn die Augenblutgefäße verengt sind, geht aus der Tatsache hervor, daß alleinige Entfernung des Ganglion Gasseri (mit Einschluß der im Ramus ophthalm. verlaufenden Vasodilatatoren des vorderen Auges) eine Keratitis neuroparalytica hervorruft; wird aber gleichzeitig auch der Halssympathicus und mit ihm die Vasoconstrictoren des Auges durchschnitten, so treten keine Cornealveränderungen ein (*Spallita*[2]). Beim Menschen bleibt übrigens die Keratitis nach einseitiger Entfernung des G. Gasseri in der Regel aus infolge des konsensuellen Lidschlages[3].

Ähnlich wie das Cocain wirken auf den Dilatator iridis und den *Müller*schen Muskel die aus der Ephedra vulgaris dargestellten Alkaloide Ephedrin und Pseudoephedrin (*Günsburg*[4]) sowie das β-Tetrahydronaphthylamin (*Stern*[5]).

Adrenalin. Endlich beeinflußt das Adrenalin oder Suprarenin und ihm verwandte oder ähnlich gebaute synthetisch dargestellte Verbindungen (*Loewi* und *Meyer*, *G. Barger* und *H. Dale*[6]), die vom sympathischen System innervierten Organelemente am Auge, u. zw. so wie die stärkste Reizung des N. sympathicus selbst (*Wessely*[7]). Intravenös in Bruchteilen von Milligrammen beigebracht, ruft es eine sehr starke, jedoch nur wenige Sekunden anhaltende Mydriasis hervor und läßt auch eine durch Atropin maximal erweiterte Pupille vorübergehend noch weiter werden (*Lewandowsky*[8]). Gleichzeitig tritt der Augapfel hervor und die Gefäße des Auges werden eng. Eingeträufelt in den Bindehautsack, in Lösungen von 1 : 1000 oder auch 1 : 10.000, verengt das Adrenalin sehr stark die Conjunctivalgefäße, so daß die Schleimhaut ganz erblaßt, macht aber beim Menschen in der Regel keine merkliche

Adrenalinmydriasis unter abnormen Bedingungen. Mydriasis, ebensowenig bei Hunden und Katzen[9], wohl aber leicht bei Kaninchen und namentlich bei Fröschen (*Meltzer* u. *Auer*[10]). Ist aber der sympathische Apparat der Iris an sich erregbarer oder aber durch den antagonistischen parasympathischen Oculomotoriusapparat weniger gehemmt als normal, so ruft die Einträuflung von Adrenalin deutliche oder starke Mydriasis hervor. Dies findet sich am Menschen in

---

[1] *Koller*, Wiener med. Wochenschr. 1884, Nr. 43—44.

[2] *Spallita*, Arch. di Ottalm. Ann. 2, fasc. 1—4, 1884, zit. nach *Axenfeld*, Ergebn. d. allgem. Path. etc. von *Lubarsch* und *Ostertag*, 1895.

[3] *Krause*, Münchner med. Wochenschr. 1895.

[4] *Günsburg*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 124, S. 75.

[5] *Stern*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 115 u. 117.

[6] *Loewi* u. *Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53. *G. Barger* und *H. Dale*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 41. Über den Bau des Adrenalins s. S. 311.

[7] *Wessely*, Ber. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1900.

[8] *Lewandowsky*, Zentralbl. f. Physiol. 1899, Bd. 12.

[9] Vgl. dazu aber *W. H. Schultz*, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. New York 1908, Bd. 6, H. 1, S. 23.

[10] *Meltzer* u. *Auer*, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. New York 1904, Bd. 1, S. 47.

manchen Fällen von Basedowerkrankung mit gesteigerter Erregbarkeit sympathischer Innervation (Exophthalmus, Tachykardie) und anderseits bei Insuffizienz des Pankreas (Fälle von schwerem Diabetes mellitus beim Menschen, Pankreasexstirpation bei Hunden und Katzen). Die Adrenalinreaktion kann daher in manchen Fällen einen diagnostischen Wert haben (*Loewi*[1]).

Die Endapparate des N. sympathicus werden auch erregbarer, wenn sie von ihrem Centrum, dem Ganglion cerv. sup. getrennt worden sind; dann ruft auch eine sonst unwirksame conjunctivale Instillation oder subcutane Injektion von Adrenalin beim Kaninchen eine starke und lang anhaltende Mydriasis hervor (*Meltzer* u. *Auer*[2]). Die gleiche Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Trennung vom Centralnervensystem zeigt sich auch an der sympathischen Innervation der Schweißdrüsen[3].

Pharmakologisch läßt sich die Anspruchsfähigkeit des gesamten motorischen Sympathicusapparates für Adrenalin außerordentlich steigern durch Cocain. Mengen von Cocain, die selbst ohne erheblichen Einfluß auf die Katzen- oder Hundeiris sind, bewirken, daß Adrenalineinträufelung starke Mydriasis hervorruft; noch unzweideutiger zeigt sich dies bei der Beeinflussung der sympathischen Darm- und Blaseninnervation und der Vasoconstrictoren. Es ist danach sehr wahrscheinlich, daß die als sympathische Erregungswirkungen des Cocains bekannten Erscheinungen lediglich auf einer specifischen Sensibilisierung der motorischen Sympathicusapparate für das im Blute stets, wenn auch unterschwellig vorhandene Adrenalin beruhen (*Fröhlich* und *Loewi*[4]).

Wegen seiner örtlich die Conjunctivalgefäße und bei subconjunctivaler Injektion auch die Iris- und Ciliargefäße verengernden Wirkung (*Wessely*) findet das Adrenalin, zumal in Verbindung mit Cocain, in der Augenheilkunde entsprechende therapeutische Verwendung. *Gefäßverengerung.*

Die äußeren Teile des Auges, die Cornea und die Conjunctiva, erleiden bei der Einwirkung adstringierender, ätzender oder entzündungserregender Stoffe die analogen Veränderungen wie andere Schleimhäute. Es kann deshalb im allgemeinen auf das Kapitel Pharmakologie der Entzündungsvorgänge, S. 544, verwiesen werden. Das gleiche gilt von den Antisepticis, von denen namentlich die mild wirkenden unlöslichen Quecksilberverbindungen, das gelbe Quecksilberoxyd und das weiße Quecksilberpräcipitat in Form von Salben, das Kalomel in seiner feinsten Form (Hydrarg. chlorat. vap. par.) als Einstäubepulver in der Augenheilkunde Verwendung finden. Auch die inneren Teile des Auges lassen sich desinfizieren, u. zw. mit Urotropin (Hexamethylentetramin vgl. S. 418)[5]. Hier mag nur im besonderen die Wirkung des Abrins hervorgehoben werden, eines aus dem Samen von Abrus Precatorius (Jequiritysamen) darstell-

[1] *Loewi,* Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 25, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59. Der Grund der gesteigerten Adrenalinempfindlichkeit soll Hyperglykämie sein: *A. Loewy* u. *Rosenberg,* Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 67, S. 323.

[2] *Meltzer* u. *Auer,* Amer. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 11.

[3] *Dieden,* D. Arch. f. klin. Med. 1915, Bd. 117, und Zeitschr. f. Biol. 1916, Bd. 66; vgl. auch *Arloing,* Arch. de physiol. et de path. 1890/91 (Tränensekretion).

[4] *Fröhlich* u. *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 159, und *Neubauer,* Unveröffentlichte Untersuchungen.

[5] Übergang von Urotropin aus dem Blut in das Kammerwasser und Abspaltung von Formaldehyd darin: *J. Remelé,* Arch, f. Ophth. 1915, Bd. 90, S. 426.

baren Toxins, wahrscheinlich eines Toxalbuminoids (*S. Martin* and *Wolfenden*[1]).

Spuren davon, auf die Conjunctiva gebracht, rufen eine akute, rasch verlaufende Conjunctivitis mit Leukocyteneinwanderung und starker seröser Infiltration hervor, die bei der Behandlung torpider Trachomerkrankung, insbesondere zur Rückbildung trachomatöser Hornhauttrübungen unter Umständen von Nutzen ist. Wie durch alle eiweißartigen Toxine, läßt sich auch durch Abrin im Tierkörper ein Antitoxin — Antiabrin — erzeugen (*Ehrlich*[2]) und es gelingt, mit solchem Antiabrin eine etwa zu heftige Abrinwirkung am Auge zu mäßigen (*Römer*[3]).

Ein anderes Mittel, welches auch starke Conjunctivalchemosis und Ödem der Lider verursacht und deshalb in ähnlichem Sinne wie Abrin zur Aufhellung von Hornhauttrübungen verwendet worden ist, ist das synthetische Alkaloid Dionin (salzsaures Äthylmorphin) und ebenso das Peronin (salzsaures Benzylmorphin[4]).

---

[1] *S. Martin* and *Wolfenden*, Proc. Royal Soc. London 1889, Vol. 46; vgl. dazu *Osborne, Mendel* u. *Harris* über das analoge Ricin. Amer. Journ. of Physiol. 1905, 14.

[2] *Ehrlich*, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 44.

[3] *Römer, Gräfes* Arch. f. Ophth. 1901, Bd. 52, S. 72.

[4] Literatur bei *Uhthoff*, l. c.

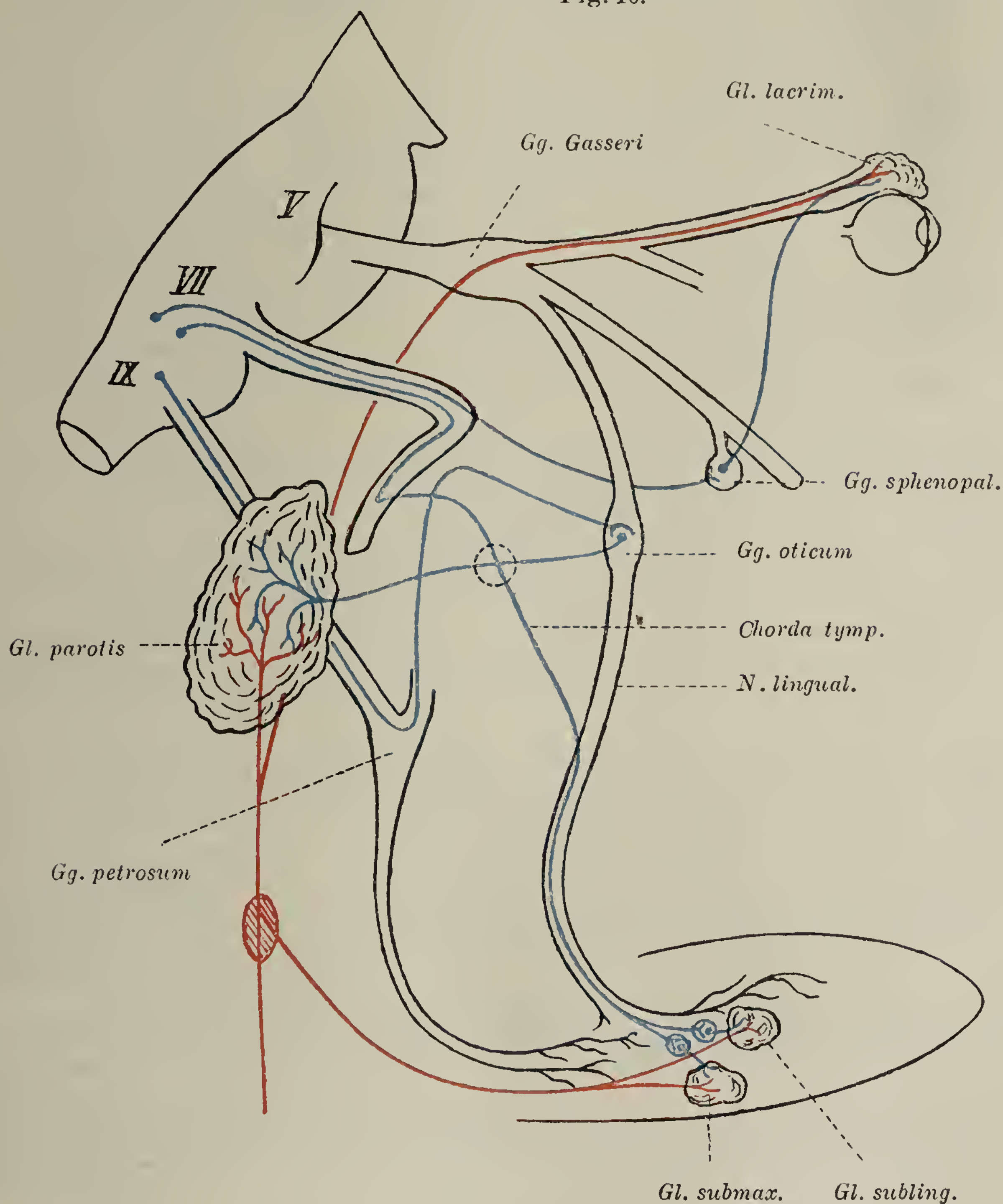
Pharmakologie der Verdauung[1].

I. Chemismus der Verdauung.

Pharmakologie der Verdauungsdrüsen.

Speichelsekretion. Die chemische Bearbeitung der Nahrung beginnt in der Mundhöhle durch die Sekrete der Speicheldrüsen, u. zw. vorwiegend der Glandulae parotides, submaxillares und sublinguales, die ihre sekre-

Fig. 16.



Innervation der Speicheldrüsen. Nach L. R. Müller.

---

[1] Ausführliche Darstellung und Literatur über Physiologie der Verdauungsdrüsen u. a. in *O. v. Fürth*, Stoffwechsellehre, 1913; über die Innervation des Verdauungstraktes s. insbesondere die Arbeiten von *L. R. Müller*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910—1911, Bd. 99, 101, 105, und Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk. 1901, Bd. 21.

torische Innervation einerseits vom sympathischen Plexus caroticus, anderseits von kranial-autonomen parasympathischen Nerven erhalten; die parasympathischen Fasern gelangen in die Gl. parotis vom N. glossopharyngeus her durch den N. Jacobsonii und N. auriculotemporalis, in die Gl. submaxillaris und sublingualis vom N. facialis (N. intermedius) her durch die in den N. lingualis sich einsenkende Chorda tympani. Beide Nervenarten führen zugleich vasomotorische, der Sympathicus vasoconstrictorische, die parasympathischen Nerven vasodilatatorische Fasern für die Drüsen; sie sind also in dieser Beziehung, wie in der Regel, Antagonisten. Ihre sekretorischen Fasern sind es aber in gewissem Sinne auch, insofern ihre Erregung entgegengesetzt gerichtete elektrische Stromschwankungen in den Drüsen (*Bayliss* u. *Bradford*[1]) hervorruft und beiderseits zwar Absonderung von Speichel auslöst, aber eines Speichels von quantitativ und qualitativ verschiedener Art: der sympathische Speichel ist spärlich und zähe[2], der Chordaspeichel reichlich und dünnflüssig.

Reflektorische Anregung. Die Erregung der Drüsensekretion kann reflektorisch von der Hirnrinde aus durch Appetitanregung erfolgen: „das Wasser läuft einem im Munde zusammen“ —, kann aber auch durch Ekel (Nausea) ausgelöst werden, denn jede Erregung des Brechcentrums (s. S. 196) teilt sich den Speichelcentren mit. Endlich kann die Salivation auch von subcortical und medullar gelegenen Centren aus und selbst auf kurzem Reflexwege[3] von der Zungenspitze her mittels der Sublingualganglien durch Geschmacks- und Geruchs- und auch sonstige sensible Reize hervorgerufen werden. Zu den letzteren gehört insbesondere auch der mechanische Reiz des Kauens, durch den namentlich die Parotis zu reichlicher Absonderung veranlaßt wird.

Bei den lange und gründlich kauenden Pflanzenfressern ist die Parotisdrüse viel stärker ausgebildet als bei den mehr schlingenden, beißenden Fleischfressern und den im Wasser lebenden Tieren. Die durchschnittlich abgesonderte Menge Speichel beim Menschen ist sehr beträchtlich; während einer Stunde können unter dem Reiz der Kaubewegungen 500—700 *g* geliefert werden (*Tuczek*[4]), lebhafte Sprechbewegungen wirken ebenso, so daß für 24 Stunden leicht 1—2 *kg* secerniert werden können (beim Pferd und Rind über 40 *kg*).

Chemische Reize, namentlich Säuren, Bittermittel, scharfe Stoffe wie Senf, erregen von der Mundschleimhaut aus vornehmlich die Submaxillardrüsen reflektorisch.

Unmittelbare Anregung. Unmittelbar beeinflußt wird die Höhe der Speichelsekretion:

1. Von der Blutbeschaffenheit, d. h. von dem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe; ist er sehr niedrig, wie nach starkem Schwitzen oder Durchfall, so versiegt die Salivation.

Im übrigen ist die Speichelsekretion sowohl von der Durchblutung der Drüsen als auch von den chemischen Bestandteilen des Blutes in weiten Grenzen unabhängig, selbst von den Stoffen, die, wie Jodide und Bromide, in den Speichel übergehen. Salze mehrbasischer Säuren und Zucker werden nicht durch den Speichel ausgeschieden, Metalloxyde nur in Haloidverbindungen (*Cl. Bernard*[5]). Dies ist ein grundsätzlich anderes Verhalten der eigentlichen Drüsen als das der Nieren.

---

[1] *Bayliss* u. *Bradford*, Proc. Physiol. soc. Journ. of Phys. 1888, Bd. 6.
[2] Nur bei der Katze ist der sympathische Speichel etwas ascheärmer als der Chordaspeichel. *Langley*, J. of Physiol. 1885, VI., S. 92.
[3] *Wertheimer*, Arch. de physiol. 1890.
[4] *Tuczek*, Ztschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 534.
[5] *Cl. Bernard*, Arch. génér. de méd. 1853, Bd. 1, S. 5.

2. Von dem Erregungszustand der bulbären Chordacentren: hoher arterieller Blutdruck steigert ihn[1], desgleichen die centralparasympathischen Gifte, wie z. B. Pikrotoxin[2].

3. Von Stoffen, die die Nervenapparate an oder in den Drüsen anregen oder lähmen. Die kranial-autonomen Apparate werden erregt durch die „parasympathischen fördernden" Gifte, an ihren Endigungen durch Pilocarpin, Physostigmin, Muscarin, Cholin und mittels Erregung der zugehörigen Ganglienzellen durch Nicotin. *Durch parasympathisch fördernde Gifte.*

Das Cholin $(CH_3)_3 OH NCH_2 CH_2 OH$ ist eine im Organismus als Salz weitverbreitete Base (*Lohmann*, *Fürth* u. *Schwarz*, *Schwarz* u. *Lederer*[3], *Tosaku Kinoshita*[4]), in komplexer Bindung enthalten im Lecithin. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es für die Unterhaltung des normalen Tonus der parasympathischen Ganglien- und Nervenapparate von Bedeutung ist, ähnlich vielleicht wie das Adrenalin für die entsprechenden sympathischen Vorrichtungen.

Die speicheltreibende Wirkung des Tabaks, namentlich als Kautabak, ist bekannt; bei der Anwendung des Pilocarpins zu anderen Zwecken ist die starke Speichelsekretion oft eine lästige Nebenwirkung. Dagegen macht man von kleinen Dosen Pilocarpin (etwa bis 0·04! pro die) mit Erfolg Gebrauch beim Versiegen des Speichels aus nervösen oder anderen Ursachen und bei der dadurch sehr erschwerten Nahrungsaufnahme.

Vermittels der parasympathischen Innervation (ob central oder peripher, ist nicht bekannt) rufen auch Quecksilbersalze starken Speichelfluß hervor, was sich bei Hg-Kuren mitunter störend bemerklich macht.

Alle diese parasympathischen Erregungen werden gehemmt und aufgehoben durch Atropin und seine Verwandten; die Sekretion stockt, ohne daß aber die „parasympathisch" durch Chordaerregung erweiterten Drüsengefäße verengt werden. Da der Ptyalismus, d. i. pathologisch gesteigerter Speichelfluß aus anderen Ursachen (Neurosen, Gravidität, Helminthiasis u. s. w.) in der Regel gleichfalls auf „parasympathischen" Erregungen beruht, so kann auch er durch Atropin gestillt werden. *Hemmung durch Atropin.*

Ist die Sekretion der Gl. submaxillaris durch eine gerade zureichende Menge von Atropin gehemmt worden, so kann sie durch Pilocarpin wieder erregt, durch erneute Zufuhr von Atropin wiederum gehemmt werden; nach starker Atropinisierung gelingt die Pilocarpinerregung dagegen kaum mehr: es besteht also ein gegenseitiger Antagonismus mit starkem Übergewicht der Affinität des Atropins zu den autonomen Nervenenden gegenüber der gleichen Affinität des Pilocarpins, ähnlich wie das Verhältnis von Kohlenoxyd und Sauerstoff zu Hämoglobin.

Auf die Sympathicussalivation hat Atropin keinen hemmenden Einfluß, außer in ganz großen, schwer vergiftenden Dosen; sie wird durch *Sympathicussalivation.*

---

[1] Z. B. Aortenkompression oder rasche Infusion großer Mengen isotonischer Kochsalzlösung in die Venen: *Wertheimer* u. *Battez*, C. r. Acad. Sc. Paris 1913, T. 156, 1250.

[2] Vgl. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 249.

[3] *Lohmann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 118 u. Ztschr. f. Biol. 1911, Bd. 56. *Fürth* u. *Schwarz*, *Schwarz* u. *Lederer*, *Pflügers* Arch. 1908, S. 124. Vgl. auch *Marino Zucco* u. *Martini*, Arch. Ital. Biol. XXI. 1894 (Cholin im Blut). Ferner *N. Guggenheim* u. *W. Löffler*, Bioch. Ztschr. 1915, Bd. 72 und 1916, Bd. 74.

[4] *Kinoshita*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 607: in Pankreas, Dünndarm, Milz, Leber, Niere, Lunge, Muskel 0·01—0·03% Cholin.

Adrenalin (intravenös im Experiment) angeregt, durch Morphium wahrscheinlich central gehemmt; wiederholte Atropinvergiftung mit steigenden Dosen ruft aber bei Katzen und Hunden eine hochgradige Übererregbarkeit der sympathischen Speichelcentren hervor, so daß bei dem geringsten äußeren Reiz der Speichel fließt[1].

Die Drüsen des weichen Gaumens sind ebenso wie die eigentlichen Speicheldrüsen innerviert. Erregung ihrer parasympathischen durch den N. facialis zugeführten Nerven ruft aber hier ein etwas konzentrierteres, Erregung der sympathischen Nerven ein etwas diluierteres Sekret hervor (*Rethi*[2]). Auf Gifte reagieren die Gaumendrüsen wie die Speicheldrüsen.

Excretion durch den Speichel.

Die chemische Zusammensetzung des Speichels läßt sich nicht wesentlich beeinflussen; je reichlicher der Speichel fließt, umsomehr nehmen seine organischen Bestandteile ab, die anorganischen, namentlich die Carbonate, verhältnismäßig zu (*Fleckseder, Binet*[3]). Von körperfremden Stoffen werden nur wenige, wie Jodide, Bromide, Quecksilber- und Bleiverbindungen und einige Alkaloide (Morphium, Chinin), die sich durch ihren bitteren Geschmack dann verraten, sowie Hexamethylenamin[4] durch die Speicheldrüsen ausgeschieden.

Im Speichel findet sich ständig Harnsäure[5], wechselnd je nach dem $\overline{U}$-Gehalt des Blutes[6]; desgleichen Rhodannatrium CNSNa, u. zw. bei Rauchern mehr als bei Nichtrauchern (im Tabakrauch sind Spuren von HCN enthalten)[7].

Magensekretion.

Die Magensekretion empfängt sowohl fördernde als auch hemmende Impulse durch den Nervus vagus; im sympathischen Nerv sind sekretionserregende Fasern für sie zwar nicht nachgewiesen, aber nach Analogie der in allen übrigen Beziehungen sich ähnlich verhaltenden Pankreassekretion als wahrscheinlich anzunehmen.

Reflektorische Beeinflußbarkeit.

Unabhängig von dieser durch das Centralnervensystem reflektorisch beherrschten Innervation wird die Absonderung von Magensaft durch chemische Einwirkung des Mageninhaltes auf die Schleimhaut bestimmt: die Extraktivstoffe des Fleisches (Fleischbrühe), Albumosen, Peptone, Brot, regen die Sekretion an, Fette[8] und konzentrierte Zuckerlösungen hemmen sie; Zusatz von Säure steigert, von Alkalien vermindert die Absonderung.

Diese chemische Wirkung auf die Schleimhaut ist übrigens ebenfalls reflektorischer Natur, die Reflexe verlaufen aber in den Nervenplexus der Magenwand, u. zw. auch nach Durchschneidung beider Vagi, d. h. also ebenso wie die Speichelsekretion unabhängig vom Centralnervensystem.

Zur Erkenntnis dieser wie der wichtigsten übrigen Erscheinungen der Magensaftsekretion hat die Methodik von *Pawlow* geführt; *Pawlow*

[1] *Metzner*, Verh. d. Deutsch. physiolog. Gesellschaft 1912, II, S. 384. *H. Arima*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83.

[2] *Rethi*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, Okt. 1905, Bd. 114.

[3] *Fleckseder*, Ztschr. f. Heilk. 1906, Bd. 27, da auch Literatur; *Binet*, Thèse de Paris 1884 (Ausscheidung von Medikamenten). Desgleichen *Ellenberger*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1896, Bd. 22.

[4] *P. J. Hanzlik*, J. of the Amer. med. Assoc. 1910, Bd. 54, S. 1940.

[5] *v. Noorden* u. *J. Fischer*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Bd. 53, S. 1076.

[6] *A. Stocker*, Diss. Zürich 1913.

[7] *A. Grober*, D. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 69, S. 243. *A. Mayer*, ebenda 1904, Bd. 79, S. 209.

[8] Die Fetthemmung der Saftsekretion geht nach *Lönnqvist* vom Duodenum aus. Skandin. Arch. Physiolog. 1906, Bd. 18.

hat unter wesentlicher Verbesserung eines schon von *Heidenhain* angegebenen Verfahrens einen Teil des Magenfundus derart zu einem in die Bauchwand sich öffnenden Blindsack, „kleinen Magen“, operativ abgesondert, daß er durch Nerven und Gefäße mit dem großen Magen in unverletztem Zusammenhang bleibt und somit alle nervösen Impulse mitempfängt, die im großen Magen örtlich oder vom Centralnervensystem aus ausgelöst werden. Die Sekretionsarbeit des kleinen gibt tatsächlich ein völlig getreues Abbild von der des großen (*Pawlow*[1]).

Nach *Starling* und *Edkins*[2] beruht die chemische Reizung auf einem die Magendrüsen unmittelbar anregenden „Secretin“, dessen Bildung in der Pylorusschleimhaut durch resorbierte Verdauungsprodukte oder durch Säure hervorgerufen wird. Nach *Bickel*[3] ist im Spinat und vermutlich also auch in anderen Vegetabilien ein die Magen- und Pankreasabsonderung „secretinartig“ erregender Stoff enthalten, der kochbeständig ist, jedoch bei 140° C zersetzt wird.

Direkte Wirkung von Morphin und Atropin.

Die Magensaftsekretion kann durch Pilocarpin, Cholin etc., aber auch durch Morphin[4] und durch Alkohol[5] gesteigert, durch Atropin vorübergehend gehemmt werden. Das Pilocarpin kommt aber bei pathologischem Daniederliegen der Magensaftsekretion praktisch nicht in Betracht; denn dieses ist entweder die Folge einer Erkrankung der Magenschleimhaut (Gastritis, Carcinom), und da wäre die Vaguserregung wirkungslos und nur die Zufuhr von Pepsinsalzsäurepräparaten von Nutzen; oder aber die mangelhafte Sekretion ist durch nervöse Störungen (Hemmungen?) bedingt, bei erhaltener und oft zugleich gesteigerter Motilität und kompensatorisch vermehrter Pankreassekretion (*Cohnheim*[6]); dann kann die Verdauung entweder ungestört bleiben und verlangt kein Eingreifen, oder die ungenügend verdauten, rasch weiterbeförderten Ingesta führen zu Diarrhöen, und vaguserregende Mittel würden dieselben nur noch steigern. In solchen Fällen ist Abhilfe eher von Morphium zu erwarten, das die Motilität des Magens hemmt, zugleich aber seine Sekretion nach vorübergehender Hemmung nicht unbeträchtlich steigert (s. S. 207). Es ist jedoch dabei zu bemerken, daß nach *Hitzigs* Beobachtungen bei chronischem Morphiumgebrauch die Magensaftsekretion allmählich ganz versiegt und sich erst wieder nach der Entwöhnung einstellt[7].

---

[1] *Pawlow*, Die Arb. d. Verdauungsdrüsen 1898, und Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 246.

[2] *Edkins*, Journ. of. Physiol. 1906, Bd. 34.

[3] *Bickel*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Bd. 54, S. 74.

[4] Dies ist von *Riegel* an Hunden mit *Pawlow*schem Nebenmagen sowie an Menschen unter verschiedenen Bedingungen festgestellt worden (Ther. d. Gegenw. 1900, und Ztschr. f. klin. Med. 1899, Nr. 37). *Leubuscher* u. *Schäfer* (D. med. Wochenschr. 1892, Nr. 46) fanden bei Menschen nach interner Morphiumgabe normalen, nach subcutaner einen abnormen, säurearmen Magensaft; der Grund der Differenz ist nicht klar; möglich, daß jeweils verschiedene Mengen alkalischen Mundspeichels, die sich dem Magensaft zumischen, daran beteiligt waren. Vgl. *Bickel* und *Pincussohn*, Sitzungsbericht d. Berl. Akad. d. Wiss. 1907, S. 217; über Beschaffenheit und Menge des Magensaftes beim Hunde vgl. *Rosemann, Pflügers* Arch. 1907, Bd. 118.

[5] *Bickel*, Sitzungsbericht d. Akad. d. Wiss. Berlin 1907, 21. Febr. *Ehrmann*, Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. der Ernährung 1913, Bd. III, Heft 4.

[6] *Cohnheim*, Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 52.

[7] Über die Wirkung verschiedener anderer Arzneimittel auf die Magensekretion vgl. *L. Klocman*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 80, S. 17. Subcutan erregt das Histamin (vgl. S. 246) sehr starke Magensekretion: *Popielski, Pflügers* Arch. 1920, Bd. 178.

Reflektorische Anregung durch Arzneimittel.

Um eine vorhandene, aber träge und ungenügende Magensaftsekretion anzuregen, genügt in der Regel die reflektorische Beeinflussung durch psychisch-appetitreizende Stoffe, d. h. Geschmacks- und Geruchskontraste verschiedener Art (Wein, Salz, Gewürze, Bittermittel, z. B. Tinct. Chinae, Tinct. Gentianae aa. 30·0, Tinct. nuc. vom. 3·0; teelöffelweise) oder durch Stoffe, die von der Darmschleimhaut aus — auch im Klysma vom Dickdarm aus — denselben Reflex auslösen, nämlich Alkohol, ätherische Öle (*Wallace* u. *Jackson*[1]) und wahrscheinlich viele andere reizende Substanzen.

Hemmung von Supersekretion.

Viel wichtiger ist die Bekämpfung der sog. Superacidität des Magensaftes oder richtiger der Supersekretion; denn die Salzsäurekonzentration des Labdrüsensekrets steigt nie über die Norm (*Pawlow*[2]). Die Supersekretion ist aber oft nichts anderes als Ansammlung von fortdauernd ausgeschiedenen, nicht genügend durch Mundspeichelzufluß oder Schleim abgestumpften Sekrets in einem motorisch insuffizienten und durch Pyloruskrampf (*Katschkowski*[3]) geschlossenen Magen. Da sind die sekretionshemmenden und zugleich die überschüssige Säure neutralisierenden Alkalicarbonate, alkalische Mineralwässer, Magnesia usta, Kalkmilch, allenfalls auch Olivenöl, Rahm oder gallensaure Salze[4] — neben der Ausspülung des Magens — die geeigneten Mittel.

Stagniert der Inhalt des motorisch insuffizienten und dann in der Regel erweiterten Magens, so entwickeln sich in ihm reichlich Bakterien, die die Bildung von Milchsäure, Buttersäure oder auch Essigsäure hervorrufen. Da kann zwar durch Neutralisation der Säuren mit Magnesia oder Soda das saure Aufstoßen und Sodbrennen vorübergehend beseitigt werden, zugleich aber wird dadurch der Bakterienwucherung Vorschub geleistet und so der Krankheitsprozeß gefördert. Deshalb ist es dann zweckmäßiger, den Magen durch Ausspülungen mit oder ohne Antiseptica zu reinigen[5]. Oft kann die mit Pylorusspasmus verbundene Supersekretion, wie sie namentlich beim Ulcus ventriculi vorkommt und die Heilung erschwert, durch lange fortgesetzte Atropinbehandlung (tgl. $^1/_2$—2 *mg* subcutan) beseitigt werden[6].

Es ist übrigens anzunehmen, daß alle Stoffe mittelbar auch die Saftsekretion einschränken werden, die die Reizbarkeit der Magenschleimhaut gegenüber der chemischen Wirkung der Ingesta mechanisch schwächen oder verhindern: so indifferente Kolloide, wie Gummischleim und Stärke oder an der Magenwand haftende und deckende feine unlösliche Pulver, wie Bismutum subnitr., Talcum, Neutralon[7], Bariumsulfat, Blutkohle u. dgl. Ob auch örtlich wirkende Anaes-

---

[1] *Wallace* u. *Jackson*, Am. Journ. of. Physiol. 1903, Bd. 8.

[2] *Pawlow*, Arb. d. Verdauungsdrüsen 1898, S. 38.

[3] *Katschkowski*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 84: Superacidität macht Pyloruskrampf.

[4] Natr. glycocholicum 1—2 *g* täglich nach *Glässner*, Med. Klinik 1914, S. 191.

[5] *Naunyn*, Magengärungen und Mageninsuffizienz. D. Arch. f. klin. Med. 1882.

[6] *Tabora*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 39; *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

[7] In HCl zum Teil lösliches Aluminiumsilicat (*Rosenheim* u. *Ehrmann*, D. med. Woch. 1910, Nr. 3).

thetica, wie Cocain, Nirvanin, Anästhesin etc., die zur Beseitigung quälenden Magenschmerzes angezeigt sein können, indirekt auch sekretionsbeschränkend wirken, ist nicht untersucht.

Da die Wirksamkeit des Pepsins an die Gegenwart freier Säure gebunden ist, wird sie durch Alkalien gestört; aber ebenso auch durch Adstringentien und konzentrierte Salzlösungen, insbesondere durch Alkalisulfate [1].

Pankreassekretion.

Die Pankreassekretion verhält sich in den meisten Beziehungen ebenso wie die des Magens mit Ausnahme der Reaktion auf Fette, die hier sekretionsfördernd wirken; sie unterliegt der gleichen parasympathischen und sympathischen Innervation, kann durch Reizung der Intestinalschleimhaut, namentlich der des Duodenums mittels scharfer Stoffe, wie Senf, Pfeffer und ähnlicher reflektorisch angeregt werden (*Gottlieb*[2]), wird aber auch unabhängig von den nervösen Bahnen durch unmittelbar chemische Erregung der Endapparate hervorgerufen. Der specifisch chemisch wirksame Erreger ist das von *Starling* und *Bayliss*[3] entdeckte Secretin, das sich in der Dünndarmschleimhaut unter dem Einfluß von Salzsäure bildet. Dementsprechend regt Salzsäure, die in den Dünndarm gelangt, die Pankreas- und Gallensekretion an, Alkalien hemmen sie. Atropin und Pilocarpin beeinflussen diese specifisch chemische Erregung der Bauchspeichelsekretion nicht, wohl aber die durch die fördernden Vagusendapparate in der Drüse vermittelte Absonderung; diese wird durch Pilocarpin und Cholin[4] angeregt, durch Morphium[5] und durch kleine Gaben von Atropin gehemmt; größere (10fache) Gaben von Atropin rufen jedoch beim Hunde eine starke aber fermentarme Bauchspeichelabsonderung hervor (*Wertheimer-Lepage, Modrakowski, Bylina, Smirnow*[6]), vielleicht durch Erregung sympathischer Sekretionscentren in Hirn oder Medulla wie bei der S. 184 erwähnten paradoxen Mundspeichelsekretion nach *Metzner*, vielleicht durch Lähmung der Vagushemmung (*Popielski*[7]).

Chemische Anregung.

Wirkung der parasympathischen Gifte.

Unter chronischer Anwendung von Duboisin, einem dem Atropin der Art nach gleich wirkenden Gifte (s. S. 176, Anmerkung) zur Beruhigung von Geisteskranken, hat man die Kranken stark abmagern und in ihrer Ernährung herunterkommen sehen; möglicherweise ist daran die sekretionshemmende Wirkung des Giftes beteiligt (*Marandon de Montyel*[8]). Schon *v. Gräfe*[9] bemerkt, daß bei chronischer Fortsetzung von Atropininstillationen „allgemeine erethische Schwäche und Daniederliegen der Assimilation" herbeigeführt werde.

Innere Sekretion.

Neben dem in den Darm abgesonderten Sekret liefert die Pankreasdrüse ein „inneres Sekret", das mit dem Blut im Körper

---

[1] *Grützner (Pfleiderer), Pflügers* Arch. 1897, Bd. 66.

[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33.

[3] *Starling* u. *Bayliss*, Journ. of. Physiol. 1902, Bd. 28, S. 325.

[4] Cholin hat eine doppelte Wirkung auf die Pankreassekretion: peripher erregt es die sekretionsfördernden Vagusendapparate in der Drüse, central aber die Centren der im Vagusstamm laufenden sekretionshemmenden Nerven; kleine Dosen wirken in der Regel hemmend, große nach vorübergehender Hemmung sekretionsfördernd (*C. Schwarz*, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 23, Nr. 11).

[5] *Cohnheim* und *Modrakowski*, Z. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.

[6] *Wertheimer-Lepage*, De l'action de quelques Alcaloides etc. Lille 1904; *Modrakowski, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 114 (Literatur); *Bylina, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 142; *Smirnow, Pflügers* Arch. 1912, Bd. 147.

[7] *Popielski*, Zentralbl. f. Phys. 1896.

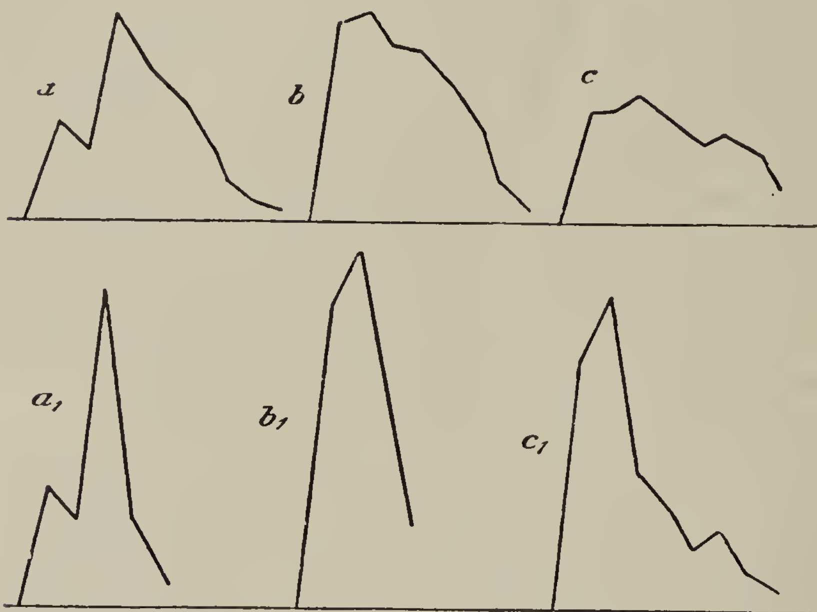
[8] *Marandon de Montyel*, Bull. de Thér. 1884, Bd. 63.

[9] *Gräfes* Arch. 1863, Bd. 9, T. 2, S. 71.

verbreitet wird und für die Verwertung der Kohlenhydrate sowie für die normale Resorption der Fette bestimmend ist: wenn es fehlt (pathol. Degeneration, experimentelle Entfernung der Pankreasdrüse), tritt bekanntlich schwerer Diabetes mellitus auf, und die Fettresorption ist in der Regel stark beeinträchtigt[1]. Fütterung mit Pankreaspräparaten (Pankreon u. a.) scheint in diesen Fällen auf die Fettresorption bessernd zu wirken, nicht aber auf den Diabetes. Die innere Sekretion des Pankreas zu beeinflussen, zu verstärken oder abzuschwächen, kennen wir kein Mittel.

Gallensekretion. Die Gallensekretion unterliegt den gleichen nervösen[2] und chemischen Einflüssen wie die Pankreassekretion: beide gehen unter dem Einfluß von Nahrungszufuhr fast genau parallel (vgl. Fig. 17[3]). Beide werden durch Secretin angeregt, und die Entleerung von Galle aus der Gallenblase wird durch vaguserregende Mittel befördert, durch Erregung des Sympathicus gehemmt[4].

Fig. 17.



a b c Pankreassekretion } *Zufuhr*
a₁ b₁ c₁ Gallensekretion } *bei a Milch; bei b Fleisch; bei c Brot.*

Beeinflussung der Gallenblasencontraction. Auf Pilocarpin kontrahiert sich die Blase, der Sphincter des Canalis choledochus schließt sich, um aber nach einiger Zeit ganz zu erschlaffen; Atropin bringt Gallenblase und Sphincter zur Erschlaffung (*Doyon*[5]). Dies ist wichtig bei Gallensteinkolik, die wahrscheinlich durch Contraction der Blase, nicht des Ganges bedingt ist (*Aschoff*[6]).

Cholagoga. Von praktischer Bedeutung für die Therapie ist die Frage, ob die Gallensekretion für sich, d. h. ohne sonstige Störungen herbeizuführen, durch irgendwelche Mittel merklich gesteigert werden könne. Die das ganze parasympathische Organsystem beeinflussenden Gifte der Pilocarpingruppe sind dazu ungeeignet; auch befördern sie nur die Entleerung der Galle aus der Blase, nicht die Sekretion in der Leber. Als specifisch gallentreibend sind dagegen erkannt worden: Galle selbst oder gallensaure Salze[7], ferner Seifen und

[1] Aber nicht immer; wenn sich der Zustand langsam entwickelt, so kann die Fettresorption normal bleiben oder wieder normal werden (cf. *Fleckseder*, Arch. f. exp. P. u. Ph. 1908, Bd. 59, S. 407; *Lombroso*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112, und Arch. f. exp. P. u. Ph. 1907, Bd. 56, S. 357.

[2] Die Gallenabsonderung der Leberzellen wird durch den N. vagus angetrieben: *M. Eiger*, Z. f. Biol. 1915, Bd. 66.

[3] *Pawlow*, Das Experiment etc. Vortrag, deutsch von Walther, Wiesbaden 1900, S. 13.

[4] Funktion der Gallenblase vgl. *Klee* u. *Klüpfel*, Mitt. aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurg. 1914, Bd. 27, Heft 4; Pharmakologische Beeinflussung der isolierten Gallenblase: *Lieb* u. *Mc Whorter*, Journ. of Pharm. and Therap. 1915, Bd. 7, S. 83.

[5] *Doyon*, Etude analytique etc. Lyon 1893.

[6] *Aschoff*, Verh. d. Path. Ges. 1905.

[7] *Paschkis*, Wien. Med. Jahrb. 1884, S. 159.

Albumosen sowie verdünnte Salzsäure[1], in geringerem Grade auch benzoesaures und salicylsaures Natron; weder Soda noch Glaubersalz und andere Abführmittel haben nachweislich einen steigernden, Kalomel in abführenden Gaben dagegen einen hemmenden Einfluß (*Prévost* u. *Binet, Doyon* u. *Dufourt*[2]).

Bei Gallensteinleidenden wird — oft mit günstigem Erfolge — der regelrechte Gebrauch des Karlsbaderwassers, von anderer Seite der Genuß von ölsaurem Natron (Cholelysin, Eunatrol etc.) oder auch von Abführmittelmischungen (Chologen = Kalomel, Podophyllin, ätherisches Öl) empfohlen. Ob und wie diese Mittel heilsam sind, ist schwer zu beurteilen; hauptsächlich handelt es sich wohl um die Beseitigung oder Milderung eines Entzündungs- und Reizzustandes der Gallenblasenschleimhaut, der sie — wie es überhaupt bei akuten Entzündungsvorgängen geschieht — schmerzempfindlich macht und die Blase zu spastischer Contraction veranlaßt, wodurch vorhandene, an sich sonst unschädliche Gallensteine gegen den nervenreichen Ductus choledochus gepreßt, und so die Kolik und der Stauungsikterus verursacht werden; die chronische Entzündung der Gallenblasenschleimhaut ist auch für die Bildung der Steine selbst die Vorbedingung[3]. Wie die günstige Wirkung des Karlsbadersalzes dabei zu stande kommt, ist unklar, zumal die Neutralsalze und Carbonate wahrscheinlich nicht mit der Galle ausgeschieden werden.

Ausscheidung von Stoffen durch die Galle.

Mit der Galle werden verschiedene Stoffe, Arzneimittel und Gifte (Cu, Pb, Hg[4]), unter andern auch Alkohol, Amylalkohol, Methylenblau (größtenteils als Leukobase[5]), Menthol[6] und Hexamethylentetramin[7], secerniert, u. zw. bei genügender Zufuhr (2·0 *g* Methylenblau, 6·0 *g* Menthol pro die; 5·0 *g* Hexamethylentetramin = Urotropin) so viel, daß die Galle und die Gallenwege desinfiziert werden[8]. Ist das Leberparenchym geschädigt, so sinkt diese Sekretion; die kolorimetrisch leicht bestimmbare Höhe der Ausscheidung des Phenoltetrachlorphthaleins durch die Galle in die Faeces wird deshalb von *Whipple* als Kontrolle der Leberfunktion empfohlen[9].

Wird die Galle wegen zu großer Konzentration und Zähigkeit (Blutvergiftung) oder vielleicht auch wegen relativ überreichlicher Produktion[10] in den Gallencapillaren nicht genügend fortbewegt, so tritt sie teilweise in die Blutcapillaren[11] über und verursacht Ikterus; über toxische Folgen davon vgl. S. 280.

Galle und Pankreassaft.

Wenn der Zufluß der Galle zum Pankreassaft verhindert ist, vermag dieser die Fette nur ungenügend für die Resorption vorzubereiten, es werden dann große Mengen Fett ungenutzt mit dem Stuhl ausgeschieden[12]. Auffallenderweise nützt hier das Eingeben von

---

[1] *Weinberg*, Zbl. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffw. 1911, N. F. VI, Nr. 1; vgl. dazu *Fr. Rost*, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie 1913, Bd. 26, S. 710: Pepton wirkt nur austreibend aus der Blase, HCl, bzw. Secretin anregend auf die Bildung der Galle. Das. Literatur.

[2] *Prévost* u. *Binet*, C. r. 106, 1888; *Doyon* u. *Dufourt*, Arch. d. Phys. 1897.

[3] Vgl. *Naunyn*, Cholelithiasis 1892, und Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 44, s. auch *Herter*, Transact. of the Congr. of amer. Phys. 1903, Bd. 6, dortselbst Literatur.

[4] Vgl. dazu *Langer*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1906, III.

[5] *Brauer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1904, Bd. 40, S. 182.

[6] *R. Stern*, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.-Kr. 1908, Bd. 59, S. 129.

[7] *J. Crowe*, The Johns Hopkins Hosp. Bull. 1908, XIX, Nr. 205.

[8] cf. Heilung von infektiösem Ikterus durch Methylenblau; *Fleckseder*, Mitt. Ges. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1913, Nr. 8.

[9] *Whipple* u. Mitarbeiter, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1913.

[10] Nach *Knöpfelmacher* die Ursache des Icterus neonatorum. Jahrb. f. Kinderh. 1907, Bd. 67, S. 36.

[11] Nicht in die Lymphbahn! Vgl. *Whipple* u. *King*, The Journ. of exper. Med. 1911, XIII, Nr. 1.

[12] Unter den Gallensäuren ist besonders bemerkenswert die Desoxycholsäure, welche die Eigenschaft hat, zahlreiche, sonst wasserunlösliche Stoffe wasserlöslich und damit resorbierbar zu machen: *H. Wieland* u. *H. Sorge*, Z. f. physiol. Chemie 1916.

Galle mit der Nahrung nichts; anscheinend bedürfte es einer der Pankreassekretion genau angepaßten und innigen Zumischung von Galle, die künstlich nicht zu erreichen ist.

Sonstige Leberfunktionen. Die Gallenbereitung ist nur eine der vielen Funktionen der Leber, in welcher sich spaltende und synthetische Vorgänge der verschiedensten Art abspielen. Eine der wichtigsten Funktionen ist unter andern die Aufspeicherung der Kohlenhydrate als Glykogen und die dem Bedarf des Organismus angepaßte Bildung und Abgabe von Glucose. Von welchen Faktoren diese beiden gegensätzlichen Prozesse beherrscht werden, wissen wir nicht; doch ist es sehr wahrscheinlich, daß die Fähigkeit der Glykogenbildung von der Mitwirkung des „inneren Pankreassekrets“, die Umwandlung von Glykogen in Glucose aber von dem Sekret der Nebennieren, dem Adrenalin, beeinflußt wird.

Regulierung der Leberfunktionen. Andere chemische Funktionen der Leber, wie der Abbau der Fette und Eiweißstoffe, werden wahrscheinlich von dem inneren Sekret der Schilddrüse (dem Jodothyrin) beeinflußt; doch ist Näheres über den Zusammenhang nicht bekannt. Aus allem ergibt sich aber, daß die Regulation der Lebertätigkeit — anders als die der eigentlichen Drüsen — im wesentlichen nicht durch sekretorische Nervenimpulse, sondern durch chemische Reize erfolgt, u. zw. sowohl durch specifische Stoffe — Hormone nach *Starling* — als auch durch die Beschaffenheit und Menge des versorgenden Blutes.

Nach neueren Untersuchungen von *Trendelenburg* u. *Fleischhauer*[1] bewirkt der Zuckerstich die Zuckerentleerung aus der Leber durch direkte nervöse Erregung der Leberzellen, d. h. ohne wesentliche Beteiligung der Nebennierensekretion; ob es aber Erregung sekretorischer Zellen oder vasodilatatorischer Nerven ist, bleibt vorerst unentschieden. Über den wahrscheinlichen Einfluß des Vagus auf die Gallenbildung in den Leberzellen vgl. *Berti* u. *Rossi*, Arch. di Fisiologia 1912, Bd. X, S. 205, ferner *M. Eiger*, Z. f. Biol. 1915, Bd. 66.

Darmdrüsensekretion. Darmdrüsen (*Lieberkühn*sche und *Brunner*sche Drüsen). Die Absonderung des Darmsaftes, der im Duodenalteil hauptsächlich das trypsinaktivierende Ferment Enterokinase, im Jejunum das albumosenspaltende Erepsin sowie die Invertase, Maltase und unter Umständen Lactase enthält, wird durch örtliche mechanische oder chemische Erregung der Darmschleimhaut, insbesondere durch Pankreassaft und Ingesta hervorgerufen; inwieweit das Nervensystem mit eingreift und entsprechende Nervengifte wirksam sind, ist nicht genau untersucht.

Die im ganzen Verdauungskanal verbreiteten Schleimdrüsen werden durch kohlensaure Alkalien zu starker Sekretion angeregt, durch Säuren und adstringierende Mittel (s. Adstringentien) gehemmt. Auch werden durch letztere die in der Darmflüssigkeit gelösten oder suspendierten Albuminoide gefällt und unlöslich gemacht, der Darminhalt wird somit konsistenter und trockener.

Excretion durch die Darmdrüsen. Mit der Sekretion der erforderlichen Verdauungssäfte geht auch eine Excretion von Abfallstoffen (Kalk, Eisen, Phosphorsäure und organischer Detritus) und von körperfremden Substanzen einher. Dies ist bereits bei den Mundspeicheldrüsen und der Galle hervorgehoben worden. Aber auch die Magen- und die Darmschleimhaut sind Ausscheidungsorgane. Das ist von besonderem Interesse in bezug auf

[1] *Trendelenburg* u. *Fleischhauer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, I, S. 369.

einige Gifte: so werden hier ausgeschieden Verbindungen der schweren Metalle (Pb, Cu, Hg, Bi, Fe, Mn) und des Arsens und Antimons; die Haloidsalze der Alkalien; ferner in sehr beträchtlichem Verhältnis das Morphium und in geringerem Grade auch noch andere Alkaloide, sowie die Drastica Aloin und Podophyllin, auch Bakterientoxine und Schlangengift. Damit hängt die schädigende Wirkung auf den Darm zusammen, die viele dieser Stoffe auch nach subcutaner oder intravenöser Applikation entfalten.

Die Resorption im Verdauungskanal.

Die Resorption geht im Darm vor sich, sie beginnt im Duodenum und endet im Rectum. Die Mund- und Magenschleimhaut resorbiert weder Wasser noch Nahrungsstoffe oder sonst in Wasser gelöste Substanzen in nennenswerten Mengen, mit Ausnahme der lipoidlöslichen (*Karmel, Meltzer*[1]). Diese letzteren durchdringen leicht die Plasmahaut der Epithelien und gelangen mehr oder weniger rasch in die Blutbahn, so daß es gelingt, z. B. mit Nicotin oder Phenol von der Mundschleimhaut aus in wenigen Minuten eine allgemeine Vergiftung zu erzeugen. Die geringe Fähigkeit des Magens, nicht lipoidlösliche Stoffe, also z. B. die meisten Salze der organischen und anorganischen Basen, zu resorbieren, kann bei motorischer Mageninsuffizienz, wo der Inhalt viele Stunden im Fundus liegen bleibt, auch pharmakologisch von Bedeutung sein: die erwartete Wirkung von eingegebenen Medikamenten bleibt aus oder wird wenigstens ungemein verzögert. Das gleiche muß natürlich stattfinden, wenn der Magen durch pharmakologische Mittel (Morphium, Adrenalin) motorisch gehemmt ist und seinen Inhalt nicht in das resorbierende Duodenum befördert.

Gering Resorption in Mund und Magen.

Wenn die lipoide Struktur der Plasmahaut gelockert oder erweicht wird, so vermögen Wasser und auch gelöste Salze, Zucker, Pepton u. s. w. leichter einzudringen und werden resorbiert. So dürften sich die Beobachtungen von *v. Tappeiner*[2], *Hirsch*[3] und *v. Mering*[4] erklären, daß alkohol- und kohlensäurehaltige Flüssigkeiten mit dem darin gelösten Stoffen im Magen, wenn auch immer nur in mäßigem Grade, resorbiert werden. Nach *Brandl*[5] wirken auch scharfe, d. h. entzündungserregende Stoffe, wie Senföl, Pfefferminzöl, Pfeffer, resorptionsfördernd: die durch sie veranlaßte Hyperämie als solche hat die Wirkung nicht, es muß sich daher auch hier um eine chemische Veränderung der Permeabilität der Zellen, um eine „cytolytische" Wirkung handeln. Bitterstoffe wirken nicht unmittelbar resorptionsfördernd, obschon auch sie die Schleimhaut hyperämisch machen. Eine Stunde vor der Mahlzeit genommen, sollen sie dagegen die Resorption steigern[6]. Große, namentlich längere Zeit hindurch wiederholte Gaben

Ihre Beeinflußbarkeit.

[1] *Karmel*, Resorption in der Mundhöhle. Diss. Dorpat 1873; *Meltzer*, Magenresorption. Amer. Journ. med. Sc. 1899. Fette selbst werden so wenig wie Paraffin vom Magen resorbiert (vgl. dazu S. 117): *Mendel* u. *Baumann*, Journ. of. biol. Chem. 1915, Bd. 22, S. 165.

[2] *v. Tappeiner*, Zeitschr. f. Biol. 1880, Bd. 16.

[3] *Hirsch*, Zentralbl. f. kl. Med. 1893.

[4] *v. Mering*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1894.

[5] *Brandl*, Zeitschr. f. Biol. 1893, Bd. 29.

[6] *Jodlbauer*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1902, Bd. 10.

von Bitterstoffen (0·025 *g* Quassiin) scheinen nach Versuchen von *Heubner*[1] am Hunde die Magenentleerung und damit die Darmresorption der Ingesta stark zu verzögern, kleine Mengen dagegen zu beschleunigen.

Umgekehrt wird das Resorptionsvermögen des Magens durch schleimige Substanzen, Gummi, Stärke, Pektin wesentlich gehemmt (*Brandl*[2]).

Resorption im Darm. Die Darmschleimhaut resorbiert außer den lipoidlöslichen auch alle lipoidunlöslichen, in Wasser gelösten Stoffe. Die dabei wirkenden Triebkräfte sind nur zum Teil, wenn auch zum größten Teil, bekannt: Diffusion und Osmose einerseits, Filtrationsdruck anderseits. Der letztere scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein und wird teils durch den Druck der Darmmuskeln, teils durch die pumpende Wirkung der Zottenmuskulatur geleistet. Verengung der Darmgefäße mindert, Erweiterung steigert die Resorption[3]. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß lipoidlösliche Stoffe unvergleichlich viel leichter und schneller resorbiert werden als die lipoidunlöslichen und im großen und ganzen um so leichter, je größer ihre Lipoidlöslichkeit ist. *Höber*[4] hat es durch sinnreiche Versuche sehr wahrscheinlich gemacht, daß die lipoidunlöslichen Stoffe nur zwischen den Darmzellen hindurch, d. h. intercellular, die lipoidlöslichen aber auch durch die Zellen selbst, intracellular resorbiert werden.

Resorption der Fette. Wie die in Wasser unlöslichen Fette resorbiert werden, ist noch nicht sicher festgestellt; wahrscheinlich dadurch, daß sie entweder durch Verseifung oder durch chemische Anlagerung an Lecithin und Albuminoide wie das Serumfett des Blutes wasserlöslich werden[5]. Aus *W. Croners*[6] Untersuchungen geht hervor, daß ein großer Teil des Fettes emulgiert, aber unverseift vom Dünndarm (des Hundes) resorbiert wird, u. zw. resorbiert der untere Abschnitt des Dünndarms das Fett reichlicher als der obere; Seifen werden überhaupt nur vom unteren Teil aufgenommen. Wesentlich begünstigt wird die Fettresorption durch Galle und Pankreassaft sowie durch vorangehende Einwirkung verdünnter Salzsäure auf den Darm[7]. Die Abzugswege des aufgenommenen Fettes sind die Lymphgefäße des Darmes und auch die Mesenterialvenen.

Lebertran. Unter den Fetten nimmt als Nähr- und Heilmittel der Lebertran, das aus den Lebern verschiedener Gadusarten gewonnene Oleum jecoris aselli, eine besondere Stellung ein; er gilt für leichter emulgierbar[8] und verdaulich[9] als andere Fette, und man schreibt ihm außerdem eine besondere Heilkraft zu gegen Skrofulose und namentlich gegen Rachitis der Kinder[10]. Der wirklich heilsame Bestandteil darin gehört zu den chemisch noch nicht erkannten „Beistoffen" („Vitaminen"), die in wechselnder Art und Menge in vielen Nahrungsmitteln, vor allem in Vollmilch und Butter, sich finden; im rohen Lebertran ist der „rachitiswidrige Beistoff" besonders reichlich vorhanden[11].

---

[1] *Heubner*, Therap. Monatshefte 1909, Heft 6. *H. Rinder*, Diss. Göttingen 1910.

[2] *Brandl*, Zeitschr. f. Biol. 1893, Bd. 29.

[3] *T. Sollmann, Hanzlik* u. *Pilcher*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1910, I., S. 409.

[4] *Höber*, Hdb. d. phys. Chemie u. Med. von *Koranyi* u. *Richter* 1907.

[5] *Miescher*, Arb. 1897, Bd. 1, S. 321.

[6] *W. Croner*, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 97.

[7] *Joannovicz* u. *E. Pick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 16. Vgl. dazu die Anmerkung S. 189 über die Desoxycholsäure von *H. Wieland*.

[8] *Gad*, Arch. f. Physiol. 1878, S. 181; *Marpmann*, Münchner med. Wochenschrift 1888, S. 485.

[9] *Naumann*, Arch. d. Heilk. 1865, VI., S. 536; *Croner*, l. c.

[10] Vgl. dazu S. 164, über Heilung der skorbutischen Hemeralopie durch Leberbestandteile.

[11] *G. Hopkins* u. *H. Chick*, Med. Research Comm. Rep. 38, London 1919.

Der Geschmack auch des offizinellen „gereinigten" Lebertrans ist widerlich und läßt sich durch Zusätze kaum verbessern; am ehesten noch durch Imprägnieren mit CO_2 („brausender Lebertran").

Gesättigte, nicht flüchtige Kohlenwasserstoffe (Paraffine), die auf keine Weise in wässerige Lösung zu bringen sind, werden vom Darm nicht resorbiert.

Leicht und schwer resorbierbare Salze.

Bei den lipoidunlöslichen Stoffen, den anorganischen und organischen Salzen, den Zuckern, Amidosäuren u. s. w. geht die Resorptionsgeschwindigkeit ihrer physikalischen Diffusionsgeschwindigkeit im allgemeinen parallel. Die Resorptionsgeschwindigkeit von isotonischen oder schwach hypertonischen Lösungen der Neutralsalze steigt in der Anionenreihe $HPO_4 < SO_4 < NO_3 < Br < Cl$, in der Kationenreihe $Mg < Ca < Na < K$, und genau die gleiche Reihenfolge ergibt sich bei der physikalisch gemessenen Diffusionsgeschwindigkeit. In ähnlicher Weise ordnen sich die Salze der organischen Säuren parallel nach Diffusibilität und Resorptionsgeschwindigkeit, wobei jedoch die bei einem Teil von ihnen mitwirkende Lipoidlöslichkeit mit in Betracht kommt[1].

Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß die Kalium-, Natrium- und Ammoniumsalze einbasischer Säuren leicht diffusibel und leicht resorbierbar, die der mehrbasischen Säuren schwer diffusibel und auch schwer resorbierbar sind (*Wallace* u. *Cushny*[2]). Dem gleichen Parallelitätsgesetz folgen im allgemeinen auch Nichtelektrolyte, wie Zuckerarten, Aminosäuren; Salze, deren Anionen oder Kationen schon in sehr kleiner Menge einen specifisch giftigen Einfluß auf die Darmelemente ausüben, wie die Fluoride, Oxalate, Barytsalze, weichen ganz wesentlich ab; sie werden sehr viel schwerer resorbiert, als es ihrer physikalischen Diffusibilität entspricht. Auch Vergiftung mit anderen Stoffen kann die Durchgängigkeit und Resorptionsfähigkeit des Darmepithelbelages ganz erheblich einschränken (*Scanzoni*[3]), wobei zu untersuchen wäre, ob es sich um chemische Zustandsänderung der Kolloidmembranen der Epithelschicht oder um Störung und Lähmung der physiologisch aktiv wirksamen Faktoren, z. B. der Zottenmuskulatur, handelt. Wir kommen darauf, wie überhaupt auf die pharmakologische Bedeutung der Resorption im Darm, bei der Besprechung der Abführmittel zurück; dies kann aber im Zusammenhang erst geschehen nach Erörterung der Mechanik der Verdauungsvorgänge.

In bezug auf die Folgen der Resorption ist es nicht gleichgiltig, an welcher Stelle des Darmkanals sie stattfindet: der gesamte Dünndarm sowie das Kolon führt sein Blut in die Pfortader zur

---

[1] Vgl. *Höber*, l. c.

[2] *Wallace* u. *Cushny*, *Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77, S. 202, und Amer. J. Physiol. 1898, Bd. I, S. 411 haben auf eine andere parallele Beziehung aufmerksam gemacht: die Anionen der leicht resorbierbaren Salze bilden mit Calcium leicht lösliche, die der schwer resorbierbaren sehr schwer lösliche Kalksalze. Es gilt dies aber nicht für alle Fälle: Ferrocyankalium wird sehr schwer resorbiert, Ferrocyancalcium aber leicht von Wasser gelöst.

[3] *Scanzoni*, Zeitschr. f. Biol. 1896.

Leber; der Mastdarm dagegen wird vom Plexus haemorrhoidalis versorgt, von dessen mittleren Teilen die Venen in die Vena hypogastrica (iliaca interna) und somit unmittelbar in den großen Kreislauf führen. Daher kommt es, daß stark wirkende Stoffe, z. B. Morphium, Strychnin und ganz besonders Phenol, vom Mastdarm aus unter Umständen rascher oder heftiger allgemeine Giftwirkungen äußern, als wenn sie in den Magen gebracht werden, von wo sie der venöse Blutstrom zunächst zur Leber und dann erst allmählich in den großen Kreislauf bringt. Beim Durchgang durch die Leber werden die meisten Gifte stark abgeschwächt, teils durch chemische Veränderungen (Paarung mit Schwefelsäure u. s. w.), teils wohl durch Adsorption und dadurch verlangsamten Übergang in den großen Kreislauf (vgl. Curare, Kalisalze u. a.[1]).

II. Mechanik der Verdauung.

Der Schluckakt.

Die Bewegungsakte des Verdauungsvorganges beginnen mit den Kau- und Schluckbewegungen; die letzteren können durch Andrücken der Zungenwurzel an den Gaumen willkürlich eingeleitet und ausgelöst werden, laufen dann aber weiter zwangsmäßig reflektorisch ab, indem der Oesophagus durch peristaltische Bewegung seinen Inhalt nach abwärts und durch die sich öffnende Kardia in den Magen schiebt. Das zugehörige Hauptnervencentrum liegt in der Medulla oblongata, seine Impulse empfängt es von gewissen mit sensiblen Zweigen des Trigeminus, Laryngeus super. oder Glossopharyngeus specifisch innervierten Stellen des Rachens, den sog. „Schluckstellen", die durch Berührung mit flüssigen oder festen Massen erregt werden.

Behinderung durch Gifte.

Werden diese Stellen durch Bepinseln mit Cocain betäubt, so läßt sich von ihnen aus der Schluckakt nicht mehr auslösen, was bei Operationen im Pharynx oder Larynx mitunter erwünscht ist. Bei allgemeiner Narkose durch Äther u. s. w., ebenso bei tiefer Morphiumbetäubung, ist das Schluckcentrum gar nicht oder so wenig erregbar, daß es nur noch die entsprechenden Bewegungen der Schlundmuskulatur, nicht aber die des Oesophagus und der Kardia auslöst (*Meltzer*[2]). Dies ist zu beachten bei Betäubten, denen eine etwa belebende Flüssigkeit nicht einfach in den Mund gegossen werden darf, sondern durch die Sonde in den Magen. Bei der Inhalationsanästhesie ist für Unterdrückung (Atropin, Scopolamin) oder Entfernung des Speichels zu sorgen, weil wegen des fehlenden Schluckreflexes der Larynx unverschlossen bleibt, so daß durch Hineinfließen des Speichels die Lunge erkranken kann (sog. Schluckpneumonie). Auch peripher-motorisch kann der Schluckakt ganz oder teilweise behindert sein durch Lähmung der Bewegungsnerven in allen oder einzelnen Schluckmuskeln.

Pharmakologisch kann eine solche Lähmung verursacht werden durch curareartig wirkende Gifte, die die quergestreifte Muskulatur des oberen Oesophagus, oder auch durch parasympathische Lähmungsgifte, wie Atropin, die die glatte Muskulatur des unteren Oesophagus und der Kardia außer Tätigkeit

---

[1] *Rothberger* u. *Winterberg*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15, daselbst vollst. Literatur.

[2] *Meltzer*, Amer. Journ. of Physiol. 1899, Bd. 2, S. 266.

setzen. Symptomatisch hat dies eine Bedeutung z. B. bei der Tollkirschenvergiftung; therapeutisch könnte Atropin versucht werden, um krampfhafte Oesophagus- und Kardiacontracturen zu lösen.

Magenbewegungen: Man unterscheidet peristaltische und antiperistaltische Magenbewegungen; die letzteren treten als Teilerscheinung des **Brechaktes** auf, der hier zunächst besprochen werden soll. (Vgl. Tafel II.)

Der Brechakt ist, wie das Schlucken, ein Reflexvorgang, bei dem zahlreiche glatte und gestreifte Muskeln in bestimmter Koordination zusammenwirken: bei geschlossenem Pylorus wird durch Contraction des Antrum Pylori der Mageninhalt in den Fundus getrieben, der sich vorher schon und unabhängig von seiner Füllung aktiv, d. h. durch Nachlaß seines Tonus erweitert hat (*Frantzen*[1]); gleichzeitig öffnet sich die Kardia, so daß nun die vereint einsetzenden krampfhaften Contractionen des Zwerchfelles, der Bauchpresse und auch der Fundusmuskulatur[2] den Mageninhalt stoßweise in den Oesophagus und Pharynx hinausschleudern können. Die Koordination dieser Bewegungen wird durch ein Centrum im verlängerten Mark, das sog. Brechcentrum, beherrscht. ***Brechakt.***

Von *Thumas*[3] ist in den tieferen Schichten der Medulla oblongata unterhalb des Calamus scriptorius eine Stelle aufgefunden worden, durch deren elektrische, mechanische oder specifisch chemische Erregung der Brechakt ausgelöst wird: es handelt sich dabei anscheinend um ein Koordinationscentrum, durch dessen Antrieb die am Nucleus caudatus und in der Vierhügelgegend gelegenen Centren für die Kardia- und Mageninnervation (*Hlasko*[4]) und die Reflexcentren der beteiligten Atem- und Bauchmuskulatur zur gemeinsam geordneten Aktion gebracht werden. Ausschaltung eines dieser Centren, z. B. Zerstörung der Vierhügel (*Hlasko*) oder Hemmung des Atemcentrums durch Apnoë (*Grimm*, *Grewe*[5]) macht den vollständigen Brechakt unmöglich, ebenso aber auch die Verhinderung des Kardiaöffnungsreflexes. Die Kardiaöffnung beim Brechakt wird nach *Valenti*[6] immer nur reflektorisch von den Magen- und Oesophagusbewegungen ausgelöst, nicht unmittelbar vom Centrum aus. Die zentripetalen Bahnen dafür laufen im N. glossopharyngeus und Vagus und können — wenigstens beim Hunde — durch Cocainisieren des Pharynx und oberen Oesophagus so wirksam unterbrochen werden, daß die Magenentleerung trotz aller Brechbewegungen ausbleibt. Der für das Zustandekommen des Brechaktes unbedingt erforderliche Dauerverschluß des Pylorus ist (bei der Katze) an die Unversehrtheit des N. splanchnicus, die Öffnung der Kardia an die der Vagusbahn gebunden[7].

Das Brechcentrum kann unmittelbar mechanisch oder chemisch (Druck durch Tumoren, Meningitis, Urämie, verschiedene Gifte etc.), durch Circulationsstörungen im Gehirn, sowie auch mittelbar, d. h. reflektorisch durch sehr verschiedene Reize (psychische, z. B. Ekel, Labyrinthstörungen, Reizungen des Pharynx oder der Abdominalorgane) in Aktion versetzt werden. Die zentripetale Bahn von den Bauchorganen zu dem medullaren Brechcentrum verläuft in den Nervi vagi; nach ihrer Durchtrennung wird vom Magen oder Darm aus der Brechakt nicht mehr ausgelöst.

---

[1] *Frantzen*, Diss. Dorpat 1887.

[2] *Levy-Dorn* u. *Mühlfelder*, Der Brechakt im Röntgenbild, Münch. med. W. 1910, Nr. 9. Brechakt beim Hunde: *O. Hesse*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 152.

[3] *Thumas*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123.

[4] *Hlasko*, Diss. Dorpat 1887.

[5] *Grimm*, *Pflügers* A. 1871, Bd. 4; *Grewe*, Berl. klin. Woch. 1874.

[6] *Valenti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 119.

[7] *Ph. Klee*, D. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 128, 3/4.

Die Einhufer, Wiederkäuer, Nager, Handflügler können überhaupt nicht erbrechen: ihnen fehlt der eigenartige Koordinationsapparat. Bei stark ausgedehntem, pathologisch erweitertem Fundus ist das Brechen im allgemeinen erschwert, bei dem wenig entwickelten Fundus kleiner Kinder erleichtert, weil schon die Contraction des Antrum pylori ohne Hilfe der Bauchpresse zur Ausstoßung genügt und weil der Kardiatonus gering ist[1].

Narkose des Brechcentrums.

In tiefer Narkose (Morphium, Chloral etc.) versagt der Brechapparat[2], die Magenentleerung kann dann nur mechanisch mit der Sonde bewerkstelligt werden.

Brechmittel.

Alle Stoffe, die die Magen- oder Darmschleimhaut angreifen, in Entzündung versetzen oder ätzen, können Brechen erregen; so daß das Erbrechen die häufigste Begleiterscheinung fast aller Vergiftungen und somit eine der wichtigsten Selbsthilfe- und Schutzreaktionen des Organismus bildet. Als **Brechmittel** (Emetica) im engeren pharmakologischen Sinn bezeichnet und benutzt man aber nur Substanzen, die den Brechakt als erste Wirkung hervorrufen, ohne zunächst andere als die beim Brechakt wirksamen Organeinrichtungen merklich anzugreifen. Man kann unterscheiden:

1. unmittelbar wirkende Brechmittel, die die Brechcentren selbst erregen und

2. reflektorisch wirkende Brechmittel, die die specifisch emetico-sensiblen Nervenenden in der Magen- und Darmschleimhaut erregen.

Wir sind genötigt, in der Intestinalschleimhaut differenzierte, specifisch emetico-sensible Nervenenden anzunehmen, weil sie auf manche Reize, wie starke und ausgebreitete Dehnung, und auf gewisse chemische Reagenzien ansprechen, nicht aber auf andere wenn auch heftige Reize, durch welche Schmerzempfindungen oder Sekretionen oder normale peristaltische Bewegungen ausgelöst werden. Eine ähnliche Differenzierung der reizaufnehmenden Nervenenden findet sich bekanntlich in der Haut.

Begleiterscheinungen des Brechakts.

Wie immer das Erbrechen aber zu stande kommen mag, stets — ausgenommen bei kleinen Kindern — geht ihm ein Prodromalstadium voraus, die sog. Nausea (wörtlich Schiffskrankheit!). Unter den Symptomen von Erblassen, kaltem Schweiß, Speichelfluß und gesteigerter Sekretion der Mund-, Nasen- und Bronchialschleimhaut entsteht das Gefühl von Übelkeit und oft hochgradiger Muskelschwäche; zugleich ist der Puls etwas geschwächt und beschleunigt, die Atmung schnell und unregelmäßig. Nach der Entladung, d. h. nach beendigtem Brechakt, pflegen alle diese Erscheinungen bis auf einen Rest der Muskelschwäche zu schwinden (*Ackermann*[3]). Die Erregung des Brechcentrums veranlaßt demnach, auch schon bevor sie den funktionellen Schwellenwert erreicht, regelmäßig eine assoziierte Miterregung einer ganzen Reihe von centralen Prozessen, unter denen die Hemmungen der willkürlichen Bewegung besonders merkwürdig sind und mitunter den Betroffenen, wie bei schwerem Chok, völlig lähmen und apathisch machen (*Harnack*[4]).

---

[1] *Valenti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 119.

[2] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2, S. 254, und Bd. 3, S. 64; Derselbe, Münchner med. Woch. 1910, Nr. 33.

[3] *Ackermann*, Beob. über einige physiol. Wirkungen d. Emetica. Rostock 1856.

[4] *Harnack*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 36.

Die geringen Grade der Nausea, die sich nur in der Vermehrung der Sekretionen und vielleicht in einer Tonusabnahme der Bronchialmuskulatur äußern, werden therapeutisch benutzt, um die Expektoration zäher Schleimmassen aus den Bronchien zu erleichtern; in diesem Sinne können die Emetica in nicht brechenerregender Dosis auch als Expektorantien dienen (s. Pharmakol. d. Atmung).

Unmittelbar das Brechcentrum erregende Stoffe.

Apomorphin. Apomorphinum hydrochloricum, das Salz einer durch Einwirkung von Mineralsäuren auf Morphium gewonnenen Base (*Matthiesen* u. *Wright*[1]) ruft nach subcutaner Injektion von 5—10 *mg* nach wenigen Minuten Nausea und Erbrechen hervor[2], das sich 2—3mal wiederholt, worauf völlige Erholung folgt; waren größere Mengen beigebracht worden, so dauert das wiederholte Erbrechen wohl eine Stunde lang und mehr an und hinterläßt einen bald schwindenden Zustand mäßiger Schwäche und Schlafsucht. Vom Magen aus wirkt Apomorphin sehr viel schwächer (es bedarf der 10—20fachen Dosis) und erst nach 1/2 Stunde oder später; daraus läßt sich schließen, daß das Apomorphinerbrechen nicht reflektorisch von der Magen- und Darmschleimhaut, sondern durch unvermittelte Einwirkung auf das Brechcentrum vom Blut aus herbeigeführt wird.

Angriffspunkt. Dazu stimmt die schon von *Siebert* 1871 und *Grewe*[3] gemachte und von *Openchowski* bestätigte Beobachtung, daß das Apomorphin auch nach Durchtrennung beider Nervi vagi, d. h. also der von Magen und Darm zum Centrum gehenden sensiblen Bahnen, noch Nausea und koordinierte Brechbewegungen erregt, die freilich wegen der gestörten motorischen Mageninnervation dann nicht immer zum wirklichen Erbrechen führt[4]. Die Annahme, daß Apomorphin auch unmittelbar durch Erregung automatischer Centren in der Magengegend den Magen selbst zu antiperistaltischen Bewegungen veranlasse, ist unbegründet. Die hiefür herangezogenen Erscheinungen, die *Schütz*[5] am ausgeschnittenen Magen des vorher mit Apomorphin oder anderen Emeticis vergifteten Hundes beobachtet hat, sind als atypische, d. h. gelegentlich rückläufige Peristaltik zu deuten, wie sie auch ohne jedes Gift durch Anämie des Magens zu stande kommt und von *Schütz* selbst wiederholt am unvergifteten isolierten Magen beobachtet worden ist[6].

Nebenwirkungen. Wie schon erwähnt, ruft die Erregung des Brechcentrums, auch wenn der Brechakt nicht zu stande kommt, assoziativ den Symptomenkomplex der Nausea hervor; wird das Centrum nun unmittelbar chemisch, wie durch Apomorphin oder durch Hirnanämie, erregt, so ist es begreiflich, daß die assoziativen Miterregungen der Nausea stärker und anhaltender auftreten mögen, als wenn das Centrum nur vorübergehend reflektorisch vom Magen oder Darm aus in Anspruch genommen wird.

Der Brechakt bleibt ganz oder teilweise aus, wenn einer der beteiligten Koordinationsapparate, etwa der in den Vierhügeln, aus irgend einem Grunde nicht anspricht; die Nausea kann dann lange anhalten und höchst quälend, die

---

[1] *Matthiesen* u. *Wright*, *Liebigs* Ann. Suppl. 1869, Bd. 7.

[2] Bei Hunden schon zu 1—2 *mg* (bei Katzen zu 10—30 *mg*. Viele Katzen erbrechen indes auf Apomorphin überhaupt nicht).

[3] *Grewe*, Diss. Dorpat 1874 und Berl. kl. W. 1874, Bd. 11.

[4] Betr. die auch bei der Apomorphinwirkung reflektorische Kardiaöffnung; vgl. oben *Valentis* Angaben.

[5] *Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 21.

[6] Vgl. dazu auch *Frantzen*, Diss. Dorpat 1887

motorische Hemmung, die Hilflosigkeit, zumal nach großen, aber erfolglosen Gaben von Apomorphin außerordentlich beängstigend sein; in seltenen Fällen hält ein solcher Zustand selbst nach erfolgtem Brechakt noch einige Zeit unvermindert an (*Harnack*[1]), hinterläßt aber auch dann weiter keine üblen Folgen. Selbst Säuglinge von wenigen Monaten vertragen die Injektion von $^1/_2$—1 *mg* ohne Schaden (*Jurasz*[2]). Gewöhnung tritt nicht ein; *Siebert*[3] injizierte einem Hund 4 Wochen lang täglich $^1/_2$—2 *mg* Apomorphin mit jedesmal unfehlbarem, nach etwa 3 Minuten eintretendem Erfolg. Manche Handelspräparate von Apomorphinsalzen sind aber durch einen hohen Gehalt des giftigen, atmungslähmenden Chloromorphids verunreinigt, woraus sich einige der bekanntgewordenen Fälle von arzneilicher „Apomorphinvergiftung" erklären dürften[4].

Das Brechcentrum mit den von ihm koordinatorisch beherrschten Centralapparaten bildet zwar den prädilektiven, aber nicht den einzigen Angriffspunkt des Apomorphins; es ruft bei Hunden nach großen Gaben (0·06—0·1 *g*), bei Katzen bereits nach den brechenerregenden (0·02—0·05 *g*) einen Zustand hochgradiger Aufregung und Verwirrtheit hervor mit beschleunigter Atmung und lebhaftem Bewegungsdrang (Lauf- und Manegebewegung); bei Kaninchen und Meerschweinchen entstehen ebenfalls große Unruhe, Schreckhaftigkeit und unwiderstehlicher Nagetrieb, nach Gaben von mehr als 10 *mg* aber schwere, zum Tode führende Krämpfe.

Schweine, die sonst erbrechen können, sind durch Apomorphin gar nicht zum Brechen zu bringen, werden vielmehr nach subcutaner Injektion von 0·02—0·5 *g* aufgeregt und nagen und bohren an Boden und Wand des Stalles; die gleichen merkwürdigen Erscheinungen, Aufregung und Leck- und Nagesucht, ruft Apomorphin auch bei Rindern und Pferden hervor, und selbst Hühner und Tauben werden unruhig und picken unaufhörlich auf den Boden und auf die eigenen Krallen, ohne zu erbrechen (*Feser*[5]).

Andere central brechenerregende Mittel.

Ähnlich wie Apomorphin erregen auch manche andere Substanzen unmittelbar das Brechcentrum und in Verbindung damit das Atemcentrum. Ihre Wirkung ist aber nicht so „elektiv", d. h. sie erstreckt sich meist noch auf andere Funktionen und ist daher nicht zur isolierten Herbeiführung des Brechaktes geeignet. Es gehören hierher das Aspidosamin, ein Alkaloid aus der Quebrachorinde (Aspidosperma Quebracho) (*Harnack* u. *Hoffmann*[6]) und das Lobelin, Alkaloid aus der Lobelia inflata, die früher als Brechmittel in Gebrauch war, jetzt aber nur in kleinen nicht brechenerregenden und ungefährlichen Dosen als Antiasthmaticum (s. Pharmakol. d. Atmung etc.) verwendet wird. Wahrscheinlich ist auch das Veratrin hierherzurechnen, der wirksame Stoff von Veratrum Sabadilla (Schoenocaulon offic.), neben manchen anderen charakteristischen Wirkungen, insbesondere auf die quergestreiften Muskeln, ruft es central den Brechakt hervor; von den Tierärzten wird es als sehr wirksames Emeticum bei Schweinen subcutan gegeben.

Auch Morphium veranlaßt, wahrscheinlich durch unmittelbare Wirkung auf das Brechcentrum, bei Hunden regelmäßig, öfters auch beim Menschen Erbrechen.

Reflektorisch wirkende Brechmittel.

Ipecacuanha.

1. Radix Ipecacuanhae von Uragoga (Cephaëlis) Ipecacuanha; enthält gegen 2% eines Alkaloidgemenges, das aus Emetin[7] und

[1] *Harnack*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 36.
[2] *Jurasz*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875, Bd. 16.
[3] *Siebert*, Diss. Dorpat 1871.
[4] *Harnack* u. *Hildebrandt*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 33 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 38.
[5] *Feser*, Ztschr. f. pr. Veterinärwiss. 1873/75.
[6] *Harnack* u. *Hoffmann*, Ztschr. f. klin. Med. 1885, Bd. 8.
[7] Emetin ist eine Isochinolinbase; es ist der Methylester des Cephaëlins. Vgl. *P. Karrer*, Ber. D. Chem. Ges. 1916, 2057.

Cephaëlin besteht, so wie die gerbstoffartige Ipecacuanhasäure. Beide Alkaloide wirken emetisch, das Cephaëlin stärker (*Wild*[1]). Genauer ist nur das Emetin pharmakologisch untersucht: es schmeckt bitter und kratzend, reizt heftig die Schleimhäute und versetzt sie in Entzündung unter Lähmung ihrer Gefäßcapillaren; es verursacht deshalb, in ausreichenden Mengen beigebracht, bei Tieren außer dem Erbrechen heftige, zum Teil blutige Durchfälle, ähnlich wie das Colchicin und wie die Verbindungen des Arsens und Antimons, mit deren Wirkungen die Emetinvergiftung überhaupt in vieler Hinsicht übereinstimmt. Ebenso wie die Isochinolinbasen des Opiums, das Papaverin und Narcotin, setzt das Emetin den Tonus der glatten Muskeln herab[2].

Angriffspunkt des Emetins. Die brechenerregende Wirkung tritt nach subcutaner oder intravenöser Injektion nicht schneller und auch nicht auf kleinere Mengen ein als nach stomachaler, woraus auf die reflektorische Wirkung von der Magenschleimhaut aus geschlossen wird; daß es auch nach subcutaner Injektion in die Magen- und Darmschleimhaut gelangt, ergibt sich aus der dabei auftretenden Darmentzündung und auch aus dem pharmakologischen Nachweis von Emetin im Darminhalt (*D'Ornellas*[3]).

Anderseits gibt *Thumas* an, daß Emetinlösung, unmittelbar auf das Brechcentrum in der Rautengrube gebracht, alsbald den Brechakt auslöse, daß es also ein direkt wirkendes Emeticum sei. Bei der allgemein irritierenden Eigenschaft des Emetins ist dies Resultat aber nicht eindeutig. Nach Ausschaltung der zentripetalen Vagusfasern blieb in den Versuchen von *Duckworth*[4] und von *Polichromie*[5] die Brechwirkung aus, in denen von *D'Ornellas* trat sie in einigen Fällen, aber sehr verspätet und abgeschwächt, auf. Auch dies spricht für reflektorische Wirkung.

Am Menschen ruft Emetin zu 10—15 *mg* Nausea und nach $^1/_2$—1 Stunde Erbrechen hervor.

Die Präparationen der Droge enthalten das Emetin z. Tl. in kolloidaler Bindung und veranlassen daher niemals erhebliche Darmreizung, sondern nur, der sehr langsamen Resorption entsprechend, eine anhaltende Nausea und nach genügender Gabe (bei Erwachsenen 1—2 *g*) in $^1/_2$—1 Stunde Erbrechen. Seiner langsamen Wirkung wegen wird es nicht viel als Brechmittel verwendet, sondern hauptsächlich als Expectorans.

Emetin gegen Dysenterie. In ihrem Heimatlande ist die Droge seit Jahrhunderten nicht nur als Emeticum, sondern auch als Heilmittel der Dysenterie in Gebrauch („Ruhrwurzel"), u. zw. in der Form konzentrierter Dekokte; nach wiederholten großen Gaben hört die Brechwirkung auf, und es macht sich die heilsame Wirkung auf den Darm geltend. Nach *L. Rogers'* Untersuchungen[6] ist das salzsaure Emetin in der Tat ein höchst wirksames, die Dysenterieamöben specifisch angreifendes und schon in einer Lösung 1 : 100.000 rasch tötendes Mittel; es verhält sich danach zu den Dysenterieamöben wie das Chinin zu den Malariaplasmodien. Das salzsaure Emetin wird jetzt in subcutaner Injektion (0·03—0·05 *g* 2—3mal täglich) gegen Amöbendysenterie und auch dysenterische Leberabscesse mit Erfolg angewendet, und ohne daß dabei Erbrechen noch auch örtlich starke Reizung eintritt. Übrigens ist auch bei der Bacillenruhr die Ipecacuanha wenigstens symptomatisch von Nutzen, weil sie mit der Erschlaffung der Darmmuskulatur die quälenden Tenesmen mindert.

Cuprum sulfuricum. 2. Cuprum sulfuricum, in Gaben von 0·1—0·2 *g* (1·0 *g*! pro dosi und pro die), in verdünnter (1 %iger) Lösung in den Magen gebracht, ruft nach wenigen Minuten ohne merklich dauernde Nausea Erbrechen

[1] *Wild*, Lancet 1895.
[2] *E. Pick* u. *R. Wasicky*, Arch. f. exp. P. u. Ph. 1916, Bd. 80, S. 147.
[3] *D'Ornellas*, Bull. mém. d. l. Soc. de Thér. 1873.
[4] *Duckworth*, St. Barthol. Hosp. Rep. 1869—1871.
[5] *Polichromie*, Thèse de Paris 1874.
[6] The Lancet, Oct. 1912, the Ther. Gaz., Dec. 1912; dagegen kritische, nicht bestätigende Nachprüfung (mit vollständigem Schrifttum) von *H. H. Dale* u. *C. Dobell*. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1917, Bd. 10, Nr. 6.

hervor. Wenn man an Tieren die Vagi durchtrennt hat, so daß die Reflexwirkung vom Magen auf das Centralnervensystem ausgeschaltet ist, bleiben alle Brechbewegungen nach Kupfersulfat aus. Die rasche Entleerung des Mageninhaltes verhindert es, daß das Kupfersalz die Schleimhaut in merklicher Weise schädigt; aber auch wenn es mit dem Speisebrei in den Darm gelangt, wird es nur in sehr geringen Mengen und sehr langsam resorbiert; schädliche Folgen resorptiver Wirkung sind nicht sicher bekannt, selbst nach monatelanger täglicher Zufuhr kleiner Mengen[1], und die angebliche Giftigkeit von sauren Speisen, die in Kupfergefäßen gestanden sind, beruht höchstwahrscheinlich nicht auf ihrem Gehalt an Kupfersalzen. Danach kann das Kupfersulfat als ein verhältnismäßig ungefährliches Arzneimittel bezeichnet werden, das nur in übermäßig großen Gaben von mehreren Gramm auf einmal eine schwere Gastrointestinalentzündung und dann vielleicht auch Allgemeinvergiftung herbeiführen kann.

In Mollusken findet sich Kupfer wie auch Zink in beträchtlichen Mengen als normaler, organisch gebundener Bestandteil (*Laf. Mendel* u. *Bradley*[2]); und auch Pflanzen nehmen aus kupferhaltigem Boden nicht geringe Kupfermengen auf, ohne Störung, ja, unter Umständen sogar unter Förderung ihres Gedeihens. Unsere meisten Nahrungsmittel (Leber, Fleisch, Milch, Brot, Kartoffeln etc.) sowie der Darminhalt und Leichenteile von Menschen enthalten regelmäßig sehr beträchtliche Mengen von Zink und Kupfer[3].

Wird zur künstlichen Erzielung einer Allgemeinvergiftung das Kupfer in Form von Eiweiß nichtkoagulierendem Kupferalkalialbuminat oder -tartrat subcutan oder intravenös injiziert, so wirkt es schon in kleinen Mengen lähmend auf das Centralnervensystem sowie auf die Substanz der quergestreiften Muskeln und ruft mannigfache Gewebsentartungen, namentlich auch an den Nieren hervor. In großen Gaben tötet es durch akute Herzlähmung (*E. Harnack*[4]).

Therapeutisch wird das Kupfersulfat als rasch und sicher wirkendes Emeticum verwendet; eine zur Förderung der Expektoration genügend anhaltende schwache Nausea läßt sich aber kaum damit erreichen; Indikationen zur Erzielung irgendwelcher resorptiven Wirkungen sind einstweilen nicht zu begründen. Dagegen ist das Kupfersulfat wertvoll als Antidot bei akuter Phosphorvergiftung.

Zincum sulfuricum.

3. Zincum sulfuricum hat die gleiche emetische Wirkung wie Kupfersulfat. (Maximaldosis 1·0 *g* pro dosi und pro die.) Warum es jetzt kaum noch als Brechmittel verwendet wird, ist nicht einzusehen, zumal die Gefahr einer Zinkvergiftung ebenso gering ist wie die einer Kupfervergiftung. So wie Kupfer in den gekupferten grünen Gemüsen und Obstkonserven, kommt Zink in ziemlich beträchtlichen Mengen in dem auf Zinkrosten gedörrten Trockenobst vor. Schädliche Folgen des Genusses solcher Präparate sind nicht bekannt, ebensowenig von langdauernder Fütterung mit nicht ätzenden Zinkverbindungen, obwohl das Zink langsam aufgenommen und in allen Organen gespeichert wird.

---

[1] *Toussaint*, Vierteljahrschr. f. ger. Med. 1857, 12; *Burget, Ducon* sowie *Galippe*, Arch. de Phys. 1887, Bd. 4. Weitere Literatur *Lehmann*, A. f. Hygien. 1898, Bd. 31. Nach *E. Harnack*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 30, soll indes durch schlecht hergestellte künstliche Gebisse chronische Kupfervergiftung erzeugt werden können.

[2] *Laf. Mendel* u. *Bradley*, Amer. J. of Phys. 1905, Bd. 14.

[3] *Rost* u. *Weitzel*, Arbeiten des Reichsgesundheitsamts 1919, Bd. 51, S. 494 mit ausführlicher Literatur und Tabellen.

[4] *E. Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3.

Zink ist nach *Javillier*[1] regelmäßiger Bestandteil des Pflanzenprotoplasmas ebenso wie Eisen und Mangan: in sehr geringer Konzentration im Nährboden steigert es das Wachstum von Hefe und auch von Getreide.

Zinkverbindungen, namentlich Zinkoxyd, sind früher als angeblich wirksame Heilmittel bei Chorea, Epilepsie und anderen Nervenleiden gebraucht worden; aus dem Wenigen, was wir über die Wirkungsweise des Zinks auf Grund toxikologischer Versuche wissen, läßt sich ein Urteil über die Wahrscheinlichkeit einer heilsamen Wirkung des Zinks in jenen Krankheiten nicht gewinnen.

Tartarus stibiatus.

4. Tartarus stibiatus, Brechweinstein, weinsaures Antimonylkalium, erzeugt, wie alle anderen löslichen Antimonverbindungen vom Magen und Darm aus reflektorisch starke Nausea und in der Regel, aber nicht in allen Fällen, Brechen. Gleichzeitig ruft das Salz, je nach der Dauer seines Verweilens im Magen und Darm, eine mehr oder minder tiefgehende und ausgebreitete Abtötung, Verätzung der Schleimhautepithelien hervor und bahnt sich so den Weg in die Blut- und Lymphgefäße. Außer der unmittelbaren Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut kann dann die resorptive Antimonvergiftung eintreten, die in allen wesentlichen Merkmalen mit der Arsenvergiftung übereinstimmt: allgemeine Lähmung der Blutcapillaren (*Schmiedeberg*), insbesondere im Gebiete der Darmgefäße (*Böhm* u. *Unterberger*[2]), Schwächung der Herzaktion, heftige exfoliative Enteritis, die zum Teil auf die Lähmung der Darmcapillaren mit abnormer Transsudation in die Zotten, zum Teil aber auf die direkte zelltötende Wirkung des ausgeschiedenen Antimonsalzes zurückzuführen ist. Dazu Lähmung im Bereiche des Centralnervensystems: zunehmende Apathie und motorische Parese. Diese Wirkungen machen die löslichen Antimonsalze zu äußerst gefährlichen Stoffen, um so gefährlicheren, als die reaktive Entfernung des eingeführten Giftes durch Erbrechen nicht unter allen Umständen eintritt und die Resorption dann sehr ausgiebig sein kann. So ist der Tod erwachsener Menschen schon nach Gaben von 0·2 gelösten Brechweinsteins wiederholt beobachtet worden (*Taylor*[3]).

Daraus ergibt sich die Regel — wenn man Tartarus stibiatus überhaupt noch anwenden will — der Einführung, falls innerhalb einer Stunde das Erbrechen nicht eingetreten ist, eine ausreichende Gabe von Gerbsäure folgen zu lassen, die das Gift im Magendarmkanal unlöslich und insoweit unwirksam macht. Mit Recht ist die bisher in der deutschen und österreichischen Pharmakopöe vorgeschriebene Maximaldosis von 0·2 *g* pro dosi und 0·5 pro die in der neuen Ausgabe des deutschen Arzneibuches auf 0·1 *g* pro dosi und 0·3 *g* pro die herabgesetzt worden.

Zur absichtlichen Hervorrufung anhaltender Nausea allein (Expektoration) eignet sich der Brechweinstein überhaupt nicht, sondern — wenn schon ein Antimonpräparat gebraucht werden soll — das unlösliche gelbe Schwefelantimon Sb_2S_5, Stibium sulfuratum aurantiacum, Goldschwefel, von dem durch die Magensäure nur kleine Mengen gelöst werden.

---

[1] *Javillier*, Bull. Scienc. pharmacol. 1908, Bd. 15, S. 129.
[2] *Böhm*, *Unterberger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2.
[3] *Taylor*, Die Gifte. Deutsch von *Seydeler*. 1863.

Äußerlich bewirkt der Brechweinstein, in konzentrierter Lösung aufgepinselt oder als Salbe eingerieben, nach einiger Zeit Brennen, Entzündung und Bildung von Pusteln, die ganz den Variolapusteln gleichen und auch ebenso unter Abstoßung eines Brandschorfes abheilen. Geringe Grade der Hautentzündung sind auch gelegentlich durch antimonhaltige Bekleidungsstoffe hervorgerufen worden (*Lehmann* u. *Göbel*[1]). Als einfache grobe Ätzwirkung des durch das äußere Hautsekret zerlegten Antimondoppelsalzes ist dieser Vorgang nicht zu verstehen, sondern als die Folge nekrotisierender Entzündung. Die früher oft geübte Anwendung der Pockensalbe zur „Ableitung" ist mit Recht aufgegeben worden.

Die resorptiven, chronischen Wirkungen kleiner Antimonmengen, die ebenfalls die gleichen wie die des Arsens sind und sich in den entsprechenden Änderungen des Stoffwechsels, des Wachstums und des Zerfalls von Gewebe äußern, sind praktisch außer etwa zur Behandlung veralteter Psoriasis (*Boeck* u. *Danielsen*[2]) kaum verwertet worden, vermutlich weil sie sich viel weniger ungestört, als wie durch Arsenik herbeiführen lassen: während die löslichen Arsenverbindungen leicht resorbiert werden, an der Applikationsstelle daher nicht lange verweilen und keine Reizung verursachen, bleiben die Antimonsalze lange genug unresorbiert, um örtlich Reflexreize (Erbrechen) und schwere Gewebsschädigung zu setzen[3]. Durch Verwendung geeigneter organischer Antimonverbindungen werden sich wahrscheinlich alle therapeutischen Arsenwirkungen — auch die ätiotropen — (s. Atoxyl etc.) erzielen lassen.

Erbrechen als Nebenwirkung.

Als unerwünschte Folge wird, wie es scheint, der Brechakt ausgelöst auch durch krampfhafte Contractionen der Magen- und Dünndarmmuskulatur, wie sie toxisch bei der Blei-, der Baryt-, der Fliegenpilz- und der Tabaksvergiftung, oft aber auch bei der therapeutischen Anwendung von Pilocarpin hervorgerufen wird. Das bei Hunden fast regelmäßige, bei Menschen auch nicht selten eintretende Erbrechen nach kleinen Morphiumgaben (vgl. S. 45) dürfte, abgesehen von der centralen Wirkung, auch auf einem Reflex beruhen, der durch den Morphiumkrampf des Sphincters (*Magnus*[4]) ausgelöst wird; bei Hunden kann das Morphinbrechen in vielen Fällen, bei Menschen fast sicher verhindert werden durch eine kleine Gabe Atropin (*Guinard*[5]), welches den Sphincterkrampf am Antrum pylori und am Pylorus schwächt oder aufhebt (*Meltzer* u. *Auer*[6]). Auch das Pilocarpinbrechen wird durch minimale Mengen des antagonistisch wirkenden Atropins aufgehoben, wobei allerdings auch die übrigen Pilocarpinwirkungen mehr oder weniger gehemmt werden.

Bekämpfung des Erbrechens.

Ähnlich wie die schmerzvermittelnden Nervenendapparate in der Haut, den Schleimhäuten, dem Peritoneum und wahrscheinlich überall durch chemische Einwirkung von Entzündungsvorgängen hochgradig überempfindlich werden und dann auf jeden sonst unwirksamen Reiz ansprechen, scheinen auch die specifisch den Brechreflex auslösenden Nervenenden im Pharynx und den Abdominalorganen

---

[1] *Lehmann* u. *Göbel*, Arch. f. Hyg., Bd. 45.
[2] Nach *Boeck* u. *Danielsen*, 1855.
[3] *Radziejewski* fand von 0·12 eingegebenem Tartar. stib. 0·11 im Erbrochenen wieder. *Dubois'* Arch. 1871.
[4] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122.
[5] *Guinard*, Lyon méd. 1895. Bd. 27, Nr. 35 u. 36.
[6] *Meltzer* u. *Auer*, Americ. Journ. of Physiol. 1906.

durch Entzündungsprozesse ihres Gewebsbodens übererregbar zu werden, so daß dann spontan oder durch jeden beliebigen Reiz, der noch hinzutritt, Brechen veranlaßt wird (Brechen bei Angina, Magenkatarrh, Gallensteinkolik, Darmeinklemmung etc.). In allen diesen Fällen kann das übermäßige und quälende Erbrechen durch Reizmilderung oder Narkotisieren der gereizten Stellen mittels Cocain, Orthoform u. dgl. oder Kälte (Eispillen) gestillt werden. Wo ein solches Erbrechen aus anderen nichtfaßbaren Ursachen besteht (Hyperemesis gravidarum; Seekrankheit u. s. w.), ist man auf die Narkose des Brechcentrums (Eisumschläge um den Nacken?) durch große Gaben von Morphium mit $^1/_2$ *mg* Scopolamin oder von 1 *mg* Atropin. sulf.[1] subcutan, von Chloralhydrat im Klysma u. dgl. angewiesen; nach *Pal*[2] gelingt es durch Papaverin, welches die Spannung der glatten Muskeln (Magen, Darm, Uterus etc.) lockert, das Erbrechen der Schwangeren zu stillen.

Die normalen Magenbewegungen.

Die normalen Magenbewegungen haben den Erfolg, den Speisebrei im Fundus, in dem die Salzsäure und der bei weitem größte Teil des Pepsins abgesondert wird, durchzuarbeiten und in teilweise verdautem Zustande allmählich in das Antrum Pylori rücken zu lassen, aus dem die Masse, soweit sie vorbereitet ist, durch peristaltische Stöße weiter ins Duodenum befördert wird. Diese Regulation wird ermöglicht durch das Spiel der drei Pförtner, der Kardia, des Sphincter Antri Pylori (zwischen Fundus und Pylorusteil) und des Sphincter Pylori, deren erstere beiden den Fundus gegen den Oesophagus und gegen das Antrum zu ungestörter Arbeit abschließen, während der Sphincter Pylori dafür sorgt, daß der vorgearbeitete und durchsäuerte Speisebrei dem Duodenum in einzelnen, angemessenen Portionen zufließt, um dort sukzessive verarbeitet und weiterbefördert zu werden[3].

Da die Salzsäurepepsinverdauung wie jede Fermentwirkung durch wässerige Verdünnung ihres Substrates sehr erheblich verlangsamt wird, so ist dafür gesorgt, daß Getränke, Flüssigkeiten sich nicht mit dem zu verdauenden Fundusinhalt mischen, sondern über ihn hinweg längs der kleinen Kurvatur unmittelbar in das Antrum Pylori gelangen können, u. zw. in einer Art von Muskelrinne, die längs der kleinen Kurvatur über dem gefüllten Fundus zum Pylorus zieht (*Retzius, Luschka, Kaufmann, Cohnheim*[4]).

Die Fundusmuskulatur macht bei gefülltem Magen ziemlich lebhafte, wenn auch nicht ausgiebige peristaltische Bewegungen, die den Inhalt mit dem Magensaft an der Magenwand in Berührung bringen; es ist dabei wichtig, daß die Fundushöhlung ihrem Inhalt jeweils angepaßt wird, indem die Magenwand sich bei wachsender Füllung reflektorisch, d. h. ohne steigenden Dehnungsdruck

---

[1] *B. O. Pribram*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 22.

[2] Mediz. Klinik 1913, Nr. 44.

[3] Über die gesetzmäßige Schichtung nacheinander eingeführter Speisen im Magen des Menschen vgl. *Kaufmann* u. *Kienböck*, Mediz. Klinik 1911, Nr. 30; daselbst Literaturangaben.

[4] *Retzius*, *Luschka*, 1862/63. Näheres bei *R. Kaufmann*, Zeitschr. f. Heilk. 1907, Bd. 28, H. 7; *Cohnheim*, Münchner med. Wochenschr. 1907. Röntgenaufnahmen beim Menschen von *Kaufmann* u. *Kienböck*, l. c., zusammenfassende Darstellung bei *H. Dietlen* in d. Ergebn. d. Physiologie XIII, Wiesbaden 1913, S. 47 ff.

erweitert und ebenso umgekehrt beim Übertritt von Inhalt in das Antrum Pylori sich zusammenschiebt (*Sick* u. *Tedesko*[1]); ähnlich also, wie wir es von der Blasenmuskulatur wissen. Steigt im plötzlich überdehnten Fundus der Innendruck auf etwa 25 *cm* Wasser, so öffnet sich die Kardia zur Entleerung nach oben mit Aufstoßen oder Erbrechen (*Kelling*[2]).

Im Antrum Pylori ist die Peristaltik sehr viel lebhafter und stark genug, um den Inhalt kräftig durchzumischen und auszustoßen.

Innervation. Die reflektorische Koordination dieser peristaltischen Bewegungen des Magens liegt in dem *Auerbach*schen Plexus, der seinerseits fördernde Impulse vom Vagus, hemmende vom Sympathicus erhält; ebenso ist das Spiel der Pylorus- und Kardiapförtner abhängig von Ganglienzellhaufen, die mit Vagus und Sympathicus in funktioneller Verbindung stehen (*Openchowski*[3]). Gemeinsame Abtrennung der Vagi und Sympathici ändert nicht wesentlich die Automatie und die Reflexe des Magens, wohl aber die Entfernung der Vagi allein, nach welcher der einseitig weiter bestehende Hemmungstonus des Sympathicus dauernde Störung veranlaßt (*Cannon*[4]).

Auch die normalen Bewegungen der Magenmuskulatur können chemisch sowohl auf reflektorischem Wege von der Schleimhaut aus als auch durch unmittelbare Beeinflussung der motorischen Nervenapparate gefördert oder gehemmt werden.

Reflektorische Beeinflussung durch Mageninhalt Reflektorisch wirkt zunächst die normale Nahrung und der Magensaft, dessen Salzsäuregehalt den erforderlichen Reiz für die Magenbewegungen bildet (*Edelmann*[5]). Auch Kohlendioxyd, dessen Spannung im nüchternen Magen 30—50 *mm* Hg, im verdauenden aber bis zu 130—140 *mm* beträgt[6], regt die Peristaltik an, was auch bei dem Genuß kohlensäurehaltiger Getränke und des Natriumbicarbonats zur Geltung kommt. Die austreibende Peristaltik des Antrum Pylori und die ihr entsprechende Pylorusöffnung ist demnach von der normalsauren Reaktion im Magen abhängig: alkalische Reaktion läßt den Pylorus sich nicht öffnen, allzu hohe Acidität jedoch kann anhaltenden Pyloruskrampf verursachen[7]. Im übrigen hängt die Pylorusperistaltik reflektorisch fast ganz von der chemischen Beschaffenheit des Duodenalinhaltes ab: alkalischer Inhalt löst von

und durch Duodenalinhalt.

[1] *Sick* u. *Tedesko*, D. Arch. f. kl. Med. 1908, Bd. 92.

[2] *Kelling*, Arch. f. klin. Chir. 1901, Bd. 64, S. 393.

[3] *Openchowski*, Zentralbl. f. Physiol. 1889. Übersichtliche Darstellung der Magen- und Darminnervation bei *L. R. Müller*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 101. u. 1911, Bd. 105.

[4] *Cannon*, Amer. Journ. Physiol. 1906, XVII; vgl. auch *Klee*, Einfl. d. Vagusreizung auf d. Verdauungsbewegungen. *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145, S. 557; derselbe, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 552, und Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 19, mit guten Röntgenbildern.

[5] *Edelmann*, Diss. 1906. Petersburg. russ. (Maly 1906).

[6] Vgl. *Schierbeck*, Skand. Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 3. Nach Selbstversuchen von *A. Ylppö* (Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 78) kann aber eine hohe CO_2-Spannung im Magen kaum entstehen, jedenfalls nicht lange bestehen, weil sie sehr schnell sich durch Diffusion mit der CO_2-Spannung des Blutes ausgleicht.

[7] *E. Egan* konnte jedoch bei der Untersuchung gesunder Männer mit Dauermagensonde und Durchleuchtung einen hemmenden Einfluß eingeführter verdünnter Salzsäure auf die Magenentleerung nicht feststellen. Arch. f. Verdauungskrankheiten 1915, Bd. 21.

da aus den Entleerungsakt aus, saurer Inhalt und unverseiftes Fett hemmen ihn. Daher kommt die sog. Schwerverdaulichkeit fetter und sehr saurer Speisen (unreife Früchte), die lange im Magen verweilen und ihn nur in dem Maße verlassen können, als sie im Dünndarm sukzessive resorbiert, neutralisiert oder weiter in das Kolon geschoben werden.

Amara, Salze.

Durch Arzneimittel läßt sich die normale Magenperistaltik auf reflektorischem Wege kaum beeinflussen; man hat angenommen, daß die sog. Bitterstoffe „Amara" anregend wirken (*Batelli, Heubner*[1]).

Neuerdings ist den Bittermitteln (Gentiana, Quassia, Colombo, Humulus, Condurango, Chinin, Strychnin) aber noch eine ganz andere Wirkung zuerkannt worden, nämlich die Beseitigung des „Hungergefühls", u. zw. durch geschmacksreflektorische Hemmung der sog. „Hungercontractionen", d. i. bestimmter periodischer Contractionen des leeren Magens, deren Stärke das Hungergefühl bestimmt. Mit der Hemmung dieser Contractionen verschwindet das durch die Nervenden der Magenmuskeln vermittelte peinliche Hungergefühl, nicht aber der durch die Mucosa von Mund, Schlund und Magen vermittelte Appetit[2].

Neutralsalzlösungen hemmen die Magenbewegungen umsomehr, je konzentrierter sie sind, u. zw. Magnesiaverbindungen und Zuckerlösungen stärker als Natronsalze. Daher denn als „Tafelwässer" nur sehr salzarme Brunnen sich eignen, weil sie sonst die Beförderung des Speisebreis verzögern und dadurch Beschwerden machen; aus demselben Grunde sollen bei Trinkkuren die stärkeren Mineralwässer immer nüchtern und möglichst lange vor der Nahrungsaufnahme getrunken werden. Auch die Temperatur des Wassers ist nicht ganz ohne Bedeutung; warme Getränke werden rascher, kalte langsamer weiterbefördert (*Dapper* u. *v. Noorden*[3]).

Erregende parasympathische Gifte.

Viel wirksamer kann die unmittelbare Beeinflussung der motorischen Apparate des Magens durch die parasympathischen Gifte herbeigeführt werden.

Pilocarpin.

Vergiftung mit Pilocarpin, Physostigmin, Arecolin[4], Nicotin ruft stürmische Magenperistaltik hervor, die atypisch verläuft und leicht reflektorisch Erbrechen verursacht.

Cholin.

Auch das Cholin $(CH_3)_3$ N OH C_2 H_4 OH steigert den Vagustonus und damit die Magenperistaltik, wenn auch unvergleichlich viel schwächer; das aus ihm unter Umständen (z. B. unter Bakterienwirkung, *E. Schmidt*[5]) sich bildende Neurin $(CH_3)_3$ $NOHC_2$ H_3 aber erregt die parasympathischen Apparate sehr stark. Das Cholin ist ein normaler, in manchen Krankheiten in vermehrter Menge vorkommender Bestandteil der Gewebssäfte. Im Darm selbst ist nach neuen Untersuchungen freies, durch die Serosa nach außen diffundierbares Cholinsalz in beträchtlichen Mengen vorhanden: aus einem Kaninchendünndarm konnten 1—3 *mg* Cholin gewonnen werden; und es hat sich als physiologischer Erreger der automatisch-motori-

---

[1] *Batelli*, Diss. Genf 1896; *Heubner*, Therap. Monatshefte 1909, H. 6.

[2] *A. J. Carlson* und Genossen, Journ. of. Pharm. and exp. Therap. 1914, Bd. 6; s. auch Amer. Journ. of Physiol. 1912—1914, Bd. 31—33. Über frühere Ansichten und Untersuchungen über Hungergefühl zu vergleichen *W. Nicolai*, Dissert. Berlin 1892. — Die bekannte Aufhebung des Hungergefühls durch Rauchen von Tabak oder beliebigen Ersatzmitteln dürfte wohl gleich der durch die Bitterstoffe bewirkten sich erklären.

[3] Literatur bei *Dapper* u. *v. Noorden*, Einfl. d. Mineralwässer auf d. Stoffw. im Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907.

[4] *W. Pätz*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1910, Bd. 7 (mit Literatur über Arecolin).

[5] *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. 1891, S. 481. In den Nebennieren findet sich Neurin als normaler Bestandteil: *Lohmann*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 128.

schen Auerbachganglien erwiesen (*J. W. le Heux*)[1]. Wahrscheinlich ist das Cholin auch ein wesentlicher Bestandteil des von *Dohrn* aus der Milz und Magenschleimhaut verdauender Tiere gewonnenen, peristaltisch wirksamen Hormonals[2]; möglich auch, daß es während des Verdauungsvorganges in größeren Mengen als im nüchternen Zustande produziert wird.

Beiläufig mag erwähnt werden, daß erregend auf die Magen- und Darmperistaltik noch eine Reihe anderer Gifte wirkt, so insbesondere Ergotin (*Auer* u. *Meltzer*[3]) und die Digitalisglykoside, bei deren Anwendung sich deshalb oft die Reaktion des Magens sehr störend geltend macht.

Die „erregenden" Agenzien zur Belebung und Verstärkung der Magenperistaltik zu benutzen, liegt kein Anlaß vor; bei einfacher Magenatonie würde eine vorübergehende, etwa eine Stunde lang anhaltende Verstärkung der Magenperistaltik kaum mehr Wert als den einer kurzen Magengymnastik haben. Kliniker empfehlen zur Stärkung des „Tonus" des Magens Strychnin, aber ohne sichere experimentelle Begründung[4].

Atropin.

Gehemmt werden die Contractionen der Magenmuskulatur durch Atropin, und dies kann therapeutisch überall in Betracht kommen, wo es gilt, eine zu heftige Magenperistaltik zu dämpfen oder bei entzündlichen, mit Schmerzen verbundenen Zuständen der Magenwand (z. B. Magengeschwür) den Magen möglichst ruhigzustellen und reflektorischen Pyloruskrampf zu lösen[5]. Es werden zwar durch Atropin in kleinen Dosen (1—2 *mg*) keineswegs die automatischen motorischen Ganglien des *Auerbach*schen Magenplexus gelähmt, wohl aber die zu ihm in Beziehung tretenden „fördernden" Vagusendigungen (*Auer* und *Meltzer*[6]), während die „hemmenden" Sympathicusenden erst von sehr großen, praktisch nicht in Betracht kommenden Atropinmengen betäubt werden. Die Folge ist ein Überwiegen der hemmenden Impulse und Beruhigung des Magens. Dies tritt mit um so auffälligerem Erfolge ein, je höher der vorangehende Erregungszustand der Vagusendigungen war (z. B. unter der Pilocarpin-, resp. Cholinwirkung).

Wo Schwäche des Hemmungstonus die Magenunruhe veranlaßt, wäre von Atropin weniger zu erwarten, eher wäre Adrenalin, der Erreger der sympathischen, hier hemmenden Endapparate, das entsprechende Beruhigungsmittel; in der Tat wird nach intramuskulärer Injektion von Adrenalin (0·5—1·0 *mg* 3mal am Tage) beim Menschen die Magenentleerung sehr erheblich verzögert[7].

---

[1] *Le Heux, Pflügers* Arch. 1918, Bd. 173.

[2] *Dohrn, Marxer* u. *Zülzer,* Berl. klin. Wochenschr. 1908, Bd. 45; *Zülzer,* Mediz. Klinik 1910, Nr. 11. Nach *E. Berlin,* Zeitschr. f. Biol. 1918, Bd. 68, enthält Hormonal neben Cholin noch einen anderen die Darmperistaltik stark anregenden Körper.

[3] *Auer* u. *Meltzer,* Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17.

[4] Vgl. allenfalls *Langley* u. *Magnus,* Journ. of Physiol. 1905—1907, Bd. 33 u. 36, und *Paderi,* La Terap. mod. 1892, Nr. 12.

[5] Vgl. *Schick,* Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34; nach *Westphal* (D. Arch. f. klin. Mediz. 1914, Bd. 114) verursacht Pilocarpin an einer durch Kratzen an der Innenseite leicht verletzten Magenwand eine örtliche sehr starke Contraction und Abschnürung; diese örtliche spastische Überempfindlichkeit der gereizten Muscularis für parasympathische Erregung kann die Entstehung und Unterhaltung eines Ulcus und den Nutzen der Atropinbehandlung dabei erklären. Über die Beziehung von Vagusneuritis zum Magengeschwür vgl. *Schiff,* Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 15; vgl. auch *E. Stierlin,* Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1920, Bd. 152.

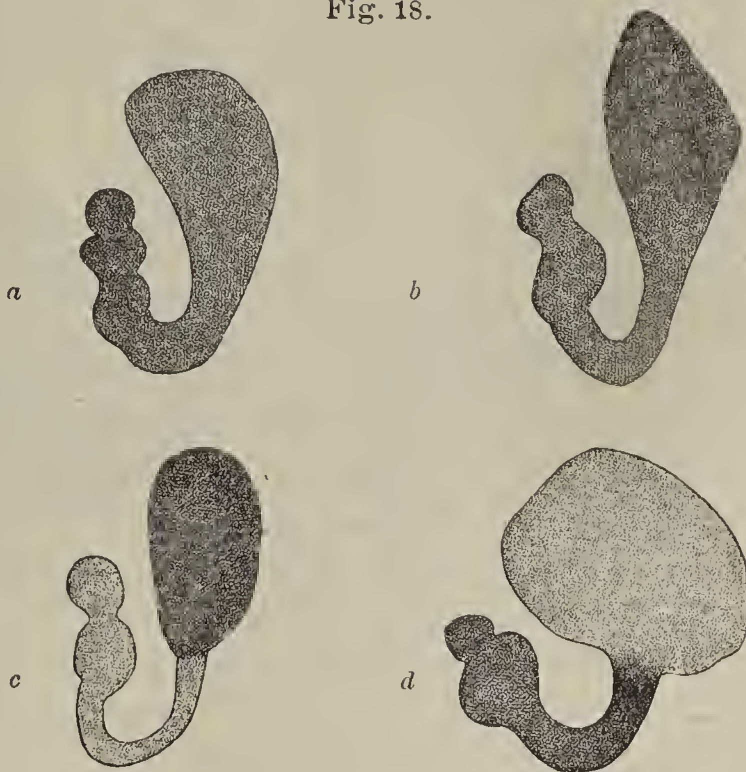
[6] *Auer* u. *Meltzer,* Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17.

[7] *G. Katsch,* Fortschr. auf d. Gebiete der Röntgenstr. 1914, Bd. 21, S. 159ff.

Morphin

Eine ganz eigenartige Wirkung auf den Magen zeigt das Morphium. Es war schon von *Hirsch*[1] an Hunden mit Duodenalfisteln beobachtet worden, daß die Entleerung des Magens durch Morphium in hohem Grade verzögert wird. *Magnus*[2] untersuchte dies Verhalten an Hunden und Katzen mit Hilfe des von *Cannon* für die Beobachtung der Darmbewegungen ausgearbeiteten Röntgenverfahrens, bei welchem das Futter mit Bismut. subnitric. (zweckmäßiger mit Bariumsulfat[3]) durchmischt und so bei der Röntgendurchleuchtung als Schatten sichtbar gemacht wird. *Magnus* fand, daß unter dem Einfluß von einigen Zentigramm Morphium der Speisebrei im ausgedehnten Fundus angehäuft bleibt, indem der mittlere Teil des Magens entsprechend dem Sphincter antri pylorici, sich stark und dauernd kontrahiert. Dabei bleibt die normale Peristaltik des Pylorusteiles deutlich erkennbar; der Pylorus selbst aber ist ebenfalls tonisch geschlossen und läßt den schließlich in das Antrum übergetretenen Speisebrei erst nach stundenlanger Verzögerung in das Duodenum austreten (s. Fig. 18).

Fig. 18.



Beobachtung des mit Wismut-Kartoffelbrei gefüllten Katzenmagens nach Morphininjektion (nach Magnus):
a vor der Morphininjektion; Magen gleichmäßig gefüllt.
b 22 Minuten nach der Injektion; Magenmitte beginnt sich zusammenzuziehen.
c 1 Stunde nach der Injektion; krampfhafter Verschluß des Sphincter antri pylorici.
d 3 Stunden nach der Injektion; Fundusteil des Magens ausgedehnt, die Magenmitte noch kontrahiert.

Die Folge ist, daß der Mageninhalt statt, wie sonst, nach 2—3, jetzt erst nach 8—12—24 Stunden aus dem Magen herauskommt, u. zw., wie begreiflich, in stärker verdautem und verflüssigtem Zustand als gewöhnlich; aber auch Gärungsvorgänge können durch solch langes Verweilen des Speisebreis im Fundus — ebenso wie bei motorischer Mageninsuffizienz aus pathologischen Ursachen — in lästiger Weise gesteigert werden, was bei der Behandlung von Magenkatarrhen, Ulcus ventriculi u. dgl. wohl zu beachten ist. Auch bei der Resorption von Arzneimitteln kommen diese Verhältnisse in Betracht. Dies alles gilt aber nur für größere Dosen von Morphium (0·01 *g* und mehr beim Menschen, namentlich bei noch nicht Erwachsenen[4]); beim Erwachsenen ist diese Magenwirkung schwach oder gar nicht zu beobachten[5]; kleinere Dosen (0·005 *g* subcutan oder stomachal) steigern meistens die Magen-

[1] *Hirsch*, Zentralbl. f. inn. Med. 1901, Bd. 33.
[2] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, daselbst Literatur.
[3] *Best* u. *Cohnheim*, Münch. med. W. 1911, Nr. 51; *G. Schwarz*, Berl. klin. W. 1912, Nr. 16.
[4] *Stierlin* u. *Schapiro*, Münch. med. W. 1912, Nr. 50.
[5] *Mahlo*, Deutsch. A. f. kl. Med. 1913, Bd. 110, 562; *Zehbe*, Therap. Monhft., Juni 1913.

peristaltik ohne Sphincterenkrampf und bewirken eher eine etwas beschleunigte Entleerung[1]. Dasselbe beobachteten *Cohnheim* und *Modrakowski*[2] an Hunden, zugleich aber eine beträchtliche Hemmung der Magensaftsekretion, so daß der Mageninhalt weniger weit verdaut und trockener ins Duodenum gelangt; in späteren Stunden tritt dann eine nachträgliche starke Spontansekretion von Magensaft ein.

Die Darmbewegungen. Die **Darmbewegungen**[3] setzen sich zusammen 1. aus ununterbrochenen, rhythmischen Contractionen der Ring- und Längsmuskulatur, den sog. „Pendelbewegungen" behufs Zerteilung, Durchmischung und Verschiebung des Darminhaltes; 2. aus der reflektorisch durch den Dehnungsreiz und durch chemische Reize des Inhalts ausgelösten „Peristaltik", die durch Einschnürung und tonische Contraction oralwärts von der gereizten Stelle und Erschlaffung analwärts von derselben (*Bayliss* u. *Starling*[4]) der allmählichen Weiterbeförderung und Entleerung des Kotes dient.

Wie *P. Trendelenburg*[5] gezeigt hat, wird der Reflexvorgang der peristaltischen, zwangsläufig aboralwärts fließenden Contractionswellen durch den Tonus (Anfangsspannung) der Ringmuskulatur und den durch Dehnung (Inhaltsvermehrung) einsetzenden Spannungszuwachs bedingt: je höher der Tonus und je schroffer der Dehnungsreiz, um so schneller setzt die Peristaltik ein; bei ganz schlaffem, überdehntem Darm oder bei sehr allmählicher Dehnung bleibt sie aus.

3. Aus heftigen, plötzlich einsetzenden und über große Strecken des Dünndarmes abwärts laufenden Contractionswellen, sog. „Rollbewegungen" (*Braam Houkgeest, Cannon, Meltzer* u. *Auer*[6]), die den Dünndarminhalt weite Strecken vorwärtstreiben und nach *Meltzer* u. *Auer* durch Vaguserregung bei gleichzeitiger Schwächung der Sympathicushemmung eintreten. Auch im Dickdarm treiben gelegentlich solche „großen Bewegungen" den Inhalt in Schüben vorwärts; in dem proximalen Teil des Dickdarms (P. ascendens u. transversa) kommen aber normalerweise auch antiperistaltische Bewegungen vor, die den Inhalt zur Valv. Bauhini zurück und unter Umständen sogar bis ins Ileum hinaufbefördern[7].

Alle diese Darmbewegungen werden, wie beim Magen, von dem automatischen Spiel des *Auerbach*schen Plexus, sowie von erregenden Impulsen des Vagus und N. pelvicus, von hemmenden des Sympathicus (N. splanchnicus) beherrscht.

Innervation. Dementsprechend können die gesamten Darmbewegungen, ähnlich wie die des Magens, durch die „parasympathischen" Gifte beeinflußt, d. h. durch Pilocarpin, Physostigmin u. s. w. vermittels der

[1] *v. d. Velden*, Verh. Congr. inn. Med. Wiesb. 1910, S. 339.

[2] *Cohnheim* u. *Modrakowski*, Z. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.

[3] Über unmittelbare Beobachtung der Darmbewegungen am normalen Kaninchen durch ein eingeheiltes Celluloid-Bauchfenster s.: *G. Katsch* u. *E. Borchers* Z. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 12.

[4] *Bayliss* u. *Starling*, Journ. of Physiol. 1899, Bd. 24, u. 1902, Bd. 26; in ähnlicher Weise schon von *Lüderitz* (1890) beschrieben.

[5] *P. Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81.

[6] *Braam Houkgeest*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 6; *Cannon*, Amer. Journ. of Physiol. 1902, Bd. 6; *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1907, Bd. 20, daselbst Literatur.

[7] *Cannon*, l. c.; *Holzknecht*, Münchner med. W. 1909, Nr. 47; *Rieder*, Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen 1912, Bd. 18, S. 85; *Roith*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912, Bd. 25, S. 203.

Vagusendigungen angeregt und unter Umständen bis zu tonischer Contractur gesteigert, durch Atropin, soweit es sich um Erregungen handelt, die unmittelbar vom Vagus oder Pelvicus herkommen, unterdrückt werden. Vom Pilocarpin und Physostigmin und namentlich auch vom Arecolin (0·05 subcutan) wird in der Tierheilkunde bei der Kolik der Pferde und Rinder, vom Physostigmin neuerdings auch bei Menschen (subcutan $^1/_2$—1 *mg* Physostigmin. salicylicum) zum Zwecke rascher und energischer Darmentleerung Gebrauch gemacht.

Gift-wirkungen an den parasympathischen End-apparaten,

G. Katsch[1] hat am Menschen die Wirkungen der vorgenannten Gifte mit Röntgendurchleuchtung verfolgt: Pilocarpin (zu 0·01—0·03 *g* subcutan) wie Physo-

Fig. 19.

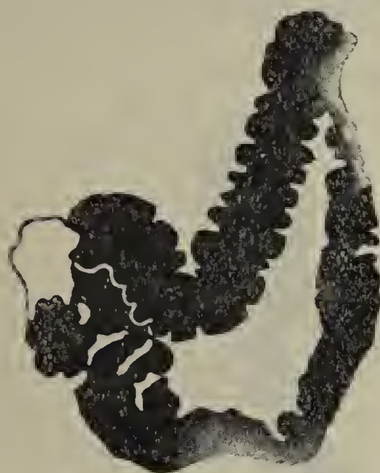


Fig. 20.



Fig. 21.



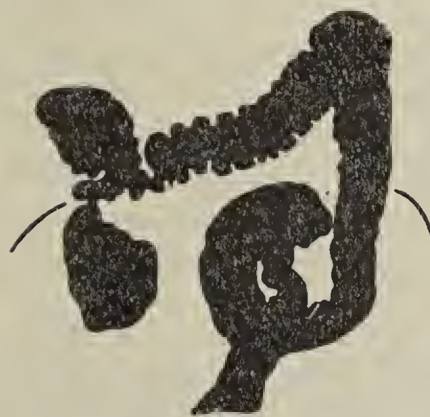
Normal. *Pilocarpin.*

Fig. 22.



Normal.

Fig. 23.



Unter Atropinbehandlung.

stigmin (1 *mg* subcutan) rufen oft sehr heftige und unkoordinierte, d. h. krampfhafte Darmbewegungen und Einschnürungen hervor, die die Weiterbewegung des Darminhaltes nicht immer fördern. Atropin (1—3 *mg*) läßt den ganzen Darm erschlaffen und die Einschnürungen mehr oder minder verstreichen. Die hier gegebenen Röntgenbilder (nach *Katsch*) geben davon Beispiele.

Alle diese eben angeführten Gifte wirken durch die Vagusendigungen, d. h. unabhängig von den *Auerbach*schen Ganglien und von dem sympathischen Apparat. Das *Auerbach*sche System — von *Langley* mit Recht als für sich allein funktionierendes, nervöses „Entericsystem", „Eingeweidesystem" bezeichnet — unterhält das automatische

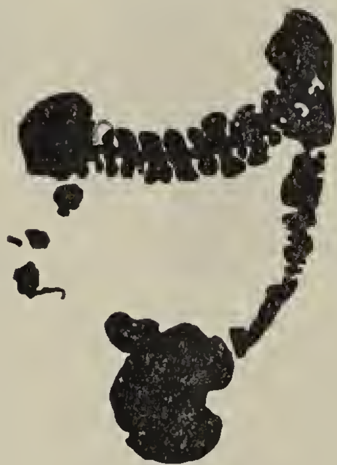
am Auerbachschen Plexus

[1] Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 1914, Bd. 21.

und das reflektorische Spiel der Darmbewegungen (*Magnus*[1]): Seine Erregung führt aber nie zu einem tonischen Krampf, wie die starke Erregung der Vagusendigungen, sondern nur zu verstärkter und beschleunigter Rhythmik; seine Ganglienzellen erhalten ihre normalen Antriebe unter anderen durch das im Blut und im Darmgewebe selbst enthaltene Cholin[2]. Ihre unregelmäßig rhythmische Tätigkeit wird zugleich mit dem Tonus der Darmmuskeln durch kleine Gaben von Nicotin und Strychnin gesteigert, bei Katzen und mitunter bei Kaninchen auch durch wenig Atropin; beim Hund, Meerschweinchen und wahrscheinlich auch beim Menschen wird sie aber durch Atropin gedämpft und ausgeglichen[3].

Nach *G. Katsch*[4] erregt und steigert das Extrakt der Hypophyse (Hypophysin, Pituitrin; vgl. S. 250) intravenös beim Kaninchen die normale Peristaltik, ohne sie durch unkoordinierte Darmspasmen — wie es beim Pilocarpin oft der Fall

Fig. 24.



Normal.

Fig. 25.



Nach Suprareninbehandlung.

ist — zu stören. Atropin hebt seine Wirkung nicht auf. — Am Menschen ist die Pituitrininjektion bei postoperativer oder peritonitischer Darmparese mit gelegentlich gutem Erfolge versucht worden[5].

Auch das S. 206 erwähnte Hormonal (neuerdings von Albumosen befreit als Neohormonal bezeichnet) soll zu 20 *cm*³ vorsichtig in die Vene gespritzt, bei Darmlähmungen nach Bauchoperationen sehr wirksam sein[6].

an den sympathischen Endapparaten. Die gesamten motorischen Impulse vom *Auerbach*schen Plexus und vom Vagus zusammen mit Einschluß des Muskeltonus können aber durch starke Erregung des Nervus sympathicus oder seiner Endapparate gehemmt werden. Dies kann durch kleine Gaben Nicotin, die die sympathischen Ganglien und vorübergehend auch die sym-

---

[1] *Magnus, Pflügers* Arch. 1904, Bd. 102. *Yanase, Pflügers* Arch. 1907, Bd. 117 und 119.

[2] *Le Heux, Pflügers* Arch. 1918, Bd. 173. — Der Darm eines hungernden Tieres ist bewegungslos: vermutlich fehlt dann das Cholin (vgl. S. 205).

[3] Literatur über die zum Teil einander widersprechenden Befunde s. bei *R. Magnus*, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2 und 1908, Bd. 7; *Katsch*, Z. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 12; *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81.

[4] *G. Katsch*, Z. f. exp. Path. u, Ther. 1913, Bd. 12.

[5] Nach *Cloetta*, D. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26. S. 282.

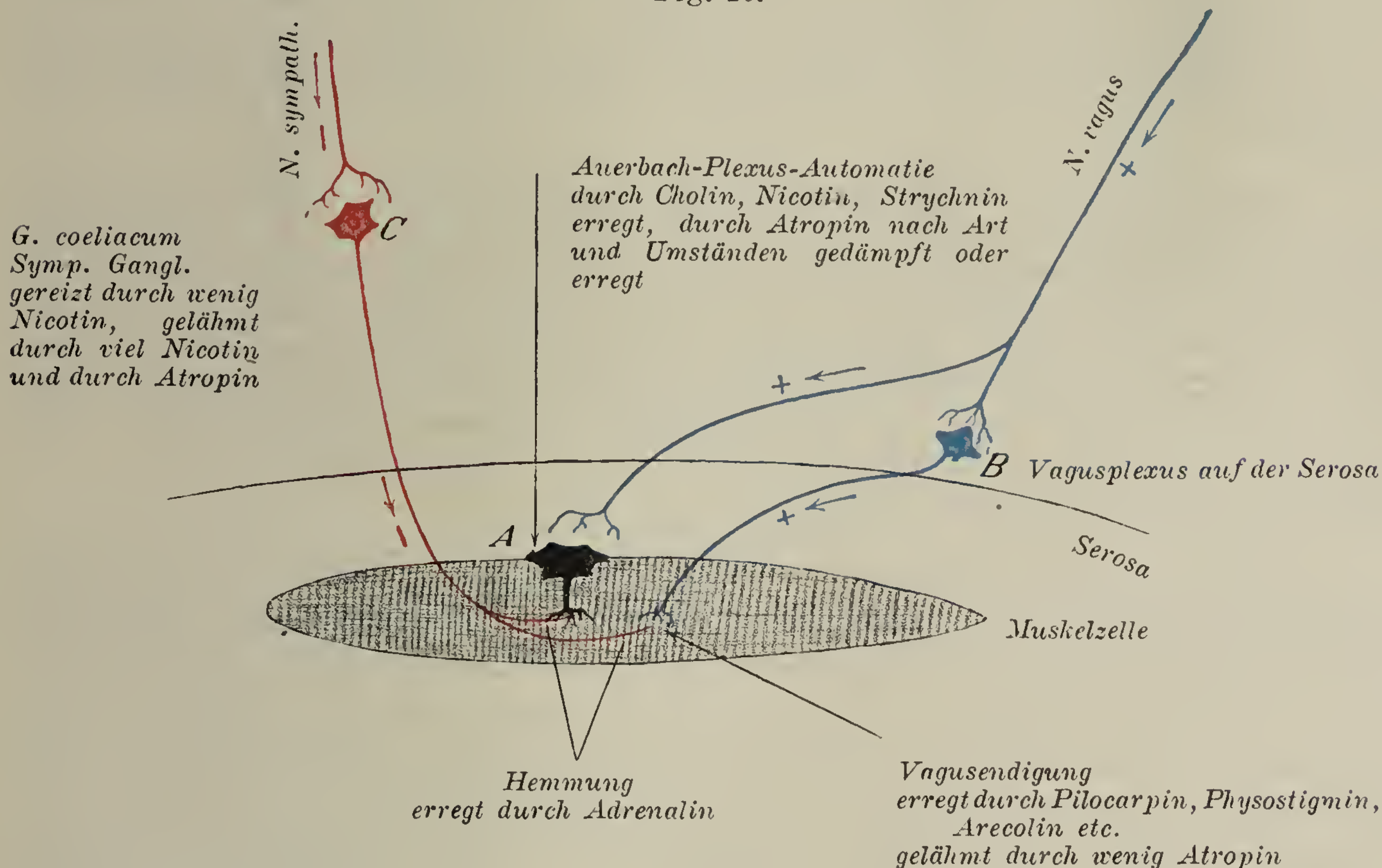
[6] Vgl. u. a. *Uhlig*, Med. Klinik 1916, Nr. 22. *G. Zülzer*, Ther. d. Gegenwart, Nov. 1917, Bd. 19.

pathischen Endapparate (*Magnus*[1]) erregen, und noch viel wirksamer durch Adrenalin geschehen, welches, intravenös oder intramuskulär injiziert, an den sympathisch-hemmenden Apparaten in der Darmmuskulatur angreift und die letztere zur Erschlaffung und Ruhe zwingt (vgl. Fig. 25). Große toxische Gaben von Atropin wie von Nicotin heben die hemmende Wirkung präganglionärer Splanchnicuserregung auf.

Motorische Erregungen, die, unabhängig von nervösen Apparaten, unmittelbar die Darmmuskulatur treffen, werden durch Atropin überhaupt nicht, durch Adrenalin wenig oder gar nicht gehemmt; solche, wahrscheinlich myogenen Erregungen rufen die Barytsalze und etwas weniger energisch die digitalisartigen Gifte hervor (*Magnus*[2]); von praktischer Bedeutung sind diese Wirkungen einstweilen nicht. *an der Muskulatur.*

Die angeführten Tatsachen kann man schematisch in einer Darstellung wie in Fig. 26 andeuten.

Fig. 26.



Besonders bemerkenswert ist dabei das Verhalten des **Atropins** zum Darm: seine Wirkungen sind zum Teil gegensätzliche: bald vom *Auerbach*-Plexus aus erregend, bald von ihm oder den Vagus- und Pelvicusendigungen aus beruhigend — letzteres, wenn die anfangs bestehende Bewegungserregung durch parasympathische Gifte oder Hormone (Pilocarpin, Cholin) unterhalten wird. Denn die Wirkungen des Pilorcarpins, Eserins, Arecolins sowie auch die des *Weiland*schen, von *le Heux* als Cholin erkannten Darmhormons werden schon durch minimale Atropinmengen aufgehoben. *Darmwirkung des Atropins.*

Dadurch lassen sich die Widersprüche verstehen, daß Atropin hier erregend, dort beruhigend auf den Darm wirkt: denn die normale Automatie wird außer durch Cholin sicher auch noch durch andere, u. zw. „atropinfeste" Hormone (Milzhormon, Hypophysenhormon?) in Erregung erhalten; wo der Cholineinfluß gering oder null ist, wird Atropin nicht beruhigen, sondern seiner unmittelbaren

[1] *Keuchel*, Diss. Dorpat 1868. *Hagen*, Diss. Straßburg 1890.
[2] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1905, Bd. 108.

Wirkung entsprechend erregen — wobei vielleicht bei großen Gaben auch noch die Ausschaltung des hemmenden Splanchnicus mitsprechen mag; wo aber vorwiegend das Cholin als Darmhormon wirkt, muß die antagonistisch beruhigende Wirkung des Atropins sich geltend machen[1].

Aus dem Gesagten erklärt sich die Anwendung der Belladonnapräparate (0·02—0·05 *g* Extractum Belladonnae pro dosi oder Atrop. sulf. 1/2—2 *mg* subcutan[2]) einerseits bei „atonischer“ Trägheit des Darmes, allein oder in Verbindung mit Abführmitteln, anderseits bei „spastischer“ Obstipation, d. h. anhaltend abnorm gesteigertem Contractionstonus einzelner Darmteile, namentlich der distalen Kolonabschnitte[3] und des Sphincter ani internus[4], sowie auch bei der akuten Darmhemmung, die durch örtlichen Darmmuskelkrampf, wie bei Ileus, Intussusceptio, reflektorisch am ganzen Darm hervorgerufen wird.

Darmwirkung des Morphins. Auch das **Morphin** scheint an verschiedenen Punkten am Darm anzugreifen. Die „stopfende“ Wirkung des Opiums und Morphiums ist seit langem bekannt, sie hängt von mehreren Momenten ab: ein Wesentliches ist der vorher besprochene anhaltende Magenverschluß, der das Übertreten des Speisebreies in den Darm außerordentlich verzögert und damit die natürlichen Antriebe der Darmperistaltik vermindert.

Der „stopfende“ Anteil der durch Opium oder Morphium sehr verlangsamten Magenentleerung geht besonders deutlich hervor aus den Versuchen von *Magnus*[5] und seinen Mitarbeitern: bei Katzen wird die Milchfutter- oder die Bittersalzdiarrhöe durch Morphium (0·03 *g* subcutan) oder Opium gestopft, wenn der Magen nicht vorher schon seinen Inhalt entleert hat; wird Morphium erst eingespritzt, wenn die Bittersalzlösung schon im Dünndarm ist, so hält es den Durchfall nicht auf. Auch die durch peristaltische Erregung im Dünndarm (Ricinusöl) oder Dickdarm (Sennainfus) erzeugte Diarrhöe wird bei der Katze durch Morphium nicht gehemmt, höchstens verzögert.

Dazu kommt bei der Opium- und Morphiumwirkung die temporäre Hemmung der Magen- und Pankreassekretion[6], ferner eine Abschwächung der Erregbarkeit der Vagusendigungen und auch der sensiblen Nervenendigungen in der Darmwand (*Jacobj, Pohl, Spitzer*[7]), insbesondere aber auch eine beim Meerschweinchendarm regelmäßig beobachtete, beim Menschen sehr wahrscheinlich auch einsetzende Tonusabnahme der Darmmuskulatur (*P. Trendelenburg*[8]); endlich auch die Steigerung des spinalen Tonus des hemmenden Nervus splanchnicus (*Pal* u. *Berggrün, Spitzer, G. Katsch*[9]); diese Angaben haben

---

[1] Dazu bestätigende Versuche von *Le Heux, Pflügers* Arch. 1920, Bd. 179.

[2] Vgl. *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

[3] *Stierlin*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36; *Singer* u. *Holzknecht*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 23; *G. Schwarz*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40; vgl. dazu *G. Boehm*, Einfl. d. Vagus. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 27.

[4] Vgl. *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich, Pflügers* Arch. 1900, Bd. 81, S. 420.

[5] *Magnus, Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122.

[6] *Cohnheim* u. *Modrakowski*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.

[7] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1891, Bd. 29; *Pohl*, ibid. 1894, Bd. 34; *Spitzer, Virchows* Arch. 1891, Bd. 123; auch die lebhaft peristaltische Erregung des Darmes durch Erstickungsblut wird durch Morphium, Papaverin und Narkotin verhindert: *Leubuscher*, Deutsche med. Wochenschr. 1892.

[8] *P. Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81. Daselbst Literatur; Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 39.

[9] *Pal* u. *Berggrün, Strickers* Arb. 1890; *Spitzer*, l. c.; *G. Katsch*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12.

durch röntgenologische Beobachtungen am Tier und Menschen[1] insofern eine Bestätigung erfahren, als sich eine Verlangsamung der Fortbewegung des Dünndarminhaltes auch unabhängig von der Magenaktion sowie namentlich eine starke Verzögerung des Defäkationsaktes selbst, d. h. des entsprechend kombinierten Reflexes des Dickdarms und des Sphincter ani int. unter der Einwirkung von Opiaten hat nachweisen lassen.

Ob der Sphincter ileocolicus ebenso wie der Pylorus unter Morphium schwerer als normal sich öffnet, ist nicht sicher, nach Beobachtungen am Menschen aber wohl wahrscheinlich[2].

Das Morphium vermag demnach unter Umständen den Darm mehr oder weniger ruhigzustellen. Zu diesen „Umständen" gehört nun ganz besonders eine entzündliche Reizung des Darmes.

Dies folgt aus der wichtigen Beobachtung von *I. H. Padtberg*[3], daß der künstlich durch Koloquinteninfus entzündlich und zu starker Transsudation gereizte Katzendarm durch subcutane Injektion von Morphium oder noch besser von Opiumtinktur sofort in seiner ganzen Länge völlig ruhiggestellt und seine Transsudation stark gehemmt wird. Die durch die — bisher noch unerforschten — bei der Entzündung entstandenen Reizstoffe, „Entzündungshormone" erregten motorischen und sekretorischen Vagusendapparate des Darmes werden von Morphium betäubt, der Darm ganz ruhiggestellt, was am gesunden Darm mit Opiaten überhaupt nicht zu erreichen ist. Diese merkwürdige Tatsache erinnert an das ähnliche Verhalten des Darmes zum Atropin: auch hier tritt die „lähmende" Wirkung schon ganz kleiner, sonst wirkungsloser Gaben Atropin nur dann ein, wenn die Peristaltik durch bestimmte Hormone oder Reizstoffe — die Mittel der Cholingruppe — erregt worden ist.

Die Ruhigstellung ist eine wesentliche Forderung der Therapie entzündlicher Vorgänge, nicht nur am Darm, sondern an allen Organen, und das Opium bildet daher eines der am wenigsten entbehrlichen Heilmittel bei der akuten Peritonitis und Enteritis. Selbstverständlich kommt noch hinzu die allgemein schmerzlindernde Wirkung des Morphins mit ihren heilsamen Folgen: Beruhigung des Kranken selbst, Lockern der reflektorisch gespannten Bauchpresse u. s. w.

An dem vom Centralnervensystem ganz oder durch Vagotomie teilweise isolierten Darm von Hund, Katze, Kaninchen bewirkt Morphin nach *Pal*[4], *Magnus*[5], *P. Trendelenburg*[6] eine Verstärkung der regelmäßigen „Pendelbewegungen" und des mittleren Contractionszustandes, sc. des „Tonus" des Darmrohres; am intakten Tier wird diese peripher erregende Wirkung allem Anschein nach durch die centrale Hemmungssteigerung abgeschwächt oder überwogen, so daß der Darm schlaffer und ruhiger wird, die Häufigkeit der Pendelbewegungen abnimmt[7]. Beim überlebenden Meerschweinchendünndarm

---

[1] *Mahlo*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 562; *Zehbe*, Therap. Monatsh. Juni 1913. Daselbst Literatur.

[2] cf. *Stierlin* u. *Schapiro*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 50; *Schapiro, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151.

[3] *I. H. Padtberg, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139.

[4] *Pal*, Wiener med. Presse 1900, Nr. 45; Centralbl. f. Physiol., 10. Mai 1902.

[5] *Magnus, Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 233.

[6] *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81. Daselbst Literatur.

[7] *Schwenter*, Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen 1912, Bd. 19; *Katsch*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 12; *Schapiro, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151.

aber verkleinert Morphium schon in großer Verdünnung (1—5 : 50 Millionen) die Pendelbewegungen und schwächt den Tonus so stark, daß keine Peristaltik auslösbar ist[1]. Der menschliche Darm scheint sich dem ähnlich zu verhalten. Ebenso wie das Morphin wirken Kodein und Thebain, beide dem Morphin als Phenanthrenderivate chemisch nahestehende Körper; dagegen fehlt die tonisierend-erregende Wirkung den Opiumalkaloiden der Isochinolinreihe, insbesondere dem Papaverin, welches vielmehr nach *Pals*[2] Beobachtungen sehr allgemein den Tonus glatter Muskeln herabsetzt.

Die Nebenalkaloide des Opiums.

Die „stopfende" Wirkung der wenig oder gar nicht narkotisierenden Nebenalkaloide des Opiums ist von *Gottlieb* und *v. d. Eeckhout* unmittelbar nachgewiesen worden, wie es übrigens vom Papaverin auch *Leubuscher* schon (1892) bei Kindern beobachtet hatte. Neuere Untersuchungen darüber, insbesondere auch über die vereinte Wirkung verschiedener Opiumalkaloide haben je nach den Versuchsbedingungen zu ungleichen Ergebnissen geführt: an intakten Tieren wirkt Opium erheblich stärker stopfend als die ihm entsprechende Menge Morphium; u. zw. hauptsächlich wegen seines die Morphiumdarmwirkung „potenzierenden" Kodeingehaltes[3]. Am überlebenden Meerschweinchendarm wirkt Kodein wie auch die übrigen Nebenalkaloide des Opiums sehr schwach und verstärkt auch nicht die Morphiumwirkung[4]. Beim Menschen stimmen die Erfahrungen mit jenen an intakten Tieren gewonnenen überein[5]: zur Beruhigung des Magens und Darmes ist Opium oder Pantopon[6] besser geeignet, weil in verhältnismäßig kleineren Mengen wirksam, als Morphium.

Chelidonin, Uzara. Benzylbenzoat.

Ähnlich dem Papaverin (Narkotin und auch Emetin, vgl. S. 199) lähmt das im Chelidonium majus enthaltene Alkaloid Chelidonin[7] sowie auch das Uzarin, ein in der als Uzara, bzw. Ithongua bezeichneten Gomphocarpusart enthaltenes Glucosid[8], die glatten Muskeln[9] und hemmt dadurch die Darmperistaltik. Uzaraextrakt hat dementsprechend zum Stopfen von Diarrhöen und zur Beseitigung krampfhafter Tenesmen bei Dysenterie wirksame Verwendung gefunden. Nach *D. Macht*[10] wirkt der Benzoesäurebenzylester, das Benzylbenzoat und der Essigsäureester Benzylacetat ebenso wie Papaverin auf glatte Muskeln und hat sich bei der Behandlung von Darmspasmen bewährt.

Abführmittel.

Auslösung der Darmentleerung.

Unter Abführmitteln versteht man Medikamente, die die Beförderung des Darminhaltes und die Darmentleerung beschleunigen oder herbeiführen. Ausgelöst wird der Akt der Entleerung im Rectum, indem seine Peristaltik gleichzeitig mit der Öffnung des inneren

[1] *P. Trendelenburg,* l. c.
[2] *Pal,* Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17.
[3] *O. Hesse* u. *P. Neukirch, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151; *Makoto Takahashi, Pflügers* Arch. 1914, Bd. 159 (mit Literatur).
[4] *P. Trendelenburg,* l. c.
[5] *Zehbe,* Ther. Monatsh. 1913, Bd. 27 u. a.
[6] Vgl. S. 49ff.
[7] *Hanzlik,* Zentralbl. f. Physiolog. 1914, und The Journ. of Pharm. and Ther. 1915, Vol. 7.
[8] *Wasicky,* Ber. d. D. pharm. Ges. 1916, Bd. 26; *Hennig, Kofler,* Arch. d. Pharm. 1917, Bd. 255, S. 382 u. 550.
[9] *Pick* u. *Wasicky,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80. Nach *O. Hirz* (Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 40) beruht die Uzara-Hemmung der Darmbewegungen auf Reizung der Sympathicusendigungen.
[10] *D. Macht,* Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1918, Bd. 11; Anwendung innerlich in 20%iger Lösung.

Sphincter ani einsetzt und reflektorisch die Peristaltik des Kolons nach sich zieht. Welche normalen Impulse im Rectum den initialen Reflex der Defäkation veranlassen, ist eigentlich nicht bekannt; wahrscheinlich bildet ein gewisser Füllungsgrad und auch Konsistenzgrad des Inhalts den zureichenden Reiz; indes kann Stuhldrang auch bei leerem Rectum vorhanden sein (Tenesmus), umgekehrt aber lange ausbleiben, trotz reichlicher, mitunter sogar übermäßiger Füllung mit festem Kot. Wahrscheinlich hängt das von dem wechselnden Erregbarkeitszustand der Reflexapparate des Rectums ab.

Erregung der Rectumperistaltik. Künstlich aber kann die Stuhlentleerung in der Regel sofort durch örtliche starke Erregung des Rectums, sei es mechanisch durch Dehnung mit einer genügend großen, rasch injizierten Flüssigkeitsmenge, sei es chemisch herbeigeführt werden; dem ersteren Zweck dienen Wasserklistiere, wobei Kälte der Flüssigkeit die Wirkung steigert, dem andern dienen Reizmittel, wie Seife in Lösung oder als Seifenzäpfchen, konzentrierte Salzwasserklysmen oder am bequemsten einige Kubikzentimeter von reinem Glycerin, das, wie die Salze, durch sein Wasseranziehungsvermögen die Nerven der Schleimhaut reizt. *Glycerin.* Sind die Kotmassen im Kolon und Rectum sehr hart, trocken und voluminös, so bleibt die peristaltische Arbeit des Darmes erfolglos, und es ist erforderlich, vorerst die Kotmassen zu erweichen und schlüpfrig zu machen. Dies wird am besten erreicht durch allmähliche Eingießung körperwarmer, etwas sodahaltiger 0·9%iger Kochsalzlösung oder von Olivenöl oder salbenartiger, bei Körperwärme flüssiger Paraffinmischungen[1] durch ein tief, d. h. bis weit in das Kolon vorgeschobenes Gummirohr unter möglichst niedrigem Druck: die Flüssigkeit kann dann stundenlang zurückgehalten werden und die Kotmassen erweichen. Auch innerlich (nüchtern 1—2 Eßlöffel) ist reines, geruchloses Paraffinum liquidum zur Erweichung des Darminhaltes bei chronischer Obstipation mit Erfolg gegeben worden.

Kolikschmerzen. Die Darmschleimhaut vermittelt in der Regel keine Schmerzempfindungen; deshalb rufen chemische oder mechanische Reize, die sie treffen, nie unmittelbare Schmerzempfindungen hervor. Diese können aber im Peritoneum ausgelöst werden, wenn es stark gedehnt oder durch Produkte einer Entzündung chemisch gereizt wird. Heftige Peristaltik des mit festen Massen erfüllten und dadurch gespannten Kolons und Rectums macht daher Schmerzen: „Kolik"; im Dünndarm, wo der Inhalt in der Regel flüssig oder dünnbreiig ist, kommt es auch bei lebhaften Contractionen der Darmmuskulatur nicht leicht zu schmerzhafter Spannung, sondern nur zu dem Gefühl und Geräusch des Kollerns, d. h. der ruckweise und stoßweise fortbewegten Darmgase.

Wirkungsweise der Abführmittel. Die Abführmittel wirken, indem sie entweder die Peristaltik des Darms unmittelbar anregen und beschleunigen, oder indem sie, sei es durch Einschränken der normalen Rückresorption, sei es durch Steigern der Darmsekretion über das Maß der Resorption hinaus den Inhalt des Darms flüssig und voluminös erhalten und dadurch die Peristaltik mittelbar erhöhen.

Für den Enderfolg lassen sich demnach die Faktoren nicht scharf voneinander trennen: abnorm beschleunigte Peristaltik läßt dem Darm nicht Zeit, seinen Inhalt durch Rückresorption von Flüssigkeit einzu-

---

[1] *Lipowski* u. *Rhode*, Med. Klinik 1909, Nr. 48.

dicken, und umgekehrt löst abnorme Flüssigkeitsansammlung im Darm reflektorisch lebhafte Peristaltik aus.

Sekretmengen des Verdauungskanals.

Die Flüssigkeitsmengen, die sich unter dem Einfluß der zugeführten Nahrung im Laufe eines Tages in den Darm ergießen und für gewöhnlich fast vollständig wieder resorbiert werden, betragen mehrere Liter.

Bidder u. *Schmidt* haben sie für einen erwachsenen Menschen auf rund 9 *l* geschätzt, u. zw.: Mundspeichel 1·5 *kg*, Galle 1·5 *kg*, Magensaft 6·0 *kg*, Pankreassaft 0·2 *kg*, Darmsaft 0·2 *kg*, zusammen 9·4 *kg*. Hierbei ist die Magensaftmenge wahrscheinlich zu hoch berechnet worden. Nach neueren Beobachtungen an Menschen werden in 24 Stunden abgesondert: Mundspeichel 700—1000 *g* und mehr (*Tuczek*, *Sommerfeld*, *Umber*[1]), Galle 600—900 *g* (*Ranke*, *Wittich*, *Hoppe-Seyler*[2]), Pankreassaft 600—800 *g* (*Pfaff*[3]), Magensaft 1000—2000 *g* (*Gläßner*[4]), im ganzen also 3—4½ *l*.

Abführwirkung durch Hemmung der Rückresorption.

Es bedarf daher nur einer geringfügigen Hemmung der Rückresorption, um eine genügende Menge flüssiger Massen bis in das Rectum gelangen zu lassen und einen weichen oder diarrhoischen Stuhl zu bewirken; ist die Resorptionshemmung aber vollständig, wie z. B. bei der Choleraerkrankung, so sind fortwährend in kurzen Pausen sich wiederholende Durchfälle mit enormem Wasserverlust und starker Bluteindickung die Folge[5], die entleerten Flüssigkeitsmassen entsprechen in ihrer chemischen Zusammensetzung genau dem normalen Succus entericus (s. S. 218).

Angriffspunkt der Abführmittel im Dünn- und Dickdarm.

Eine Substanz, die als Abführmittel brauchbar sein soll, darf die Magenschleimhaut nicht merklich angreifen, sondern erst im Darm wirksam werden, d. h. nur unter dem Einfluß besonderer, erst im Darm sich einstellender Bedingungen zu einem die Peristaltik oder die Sekretion erregenden Stoffe werden; je nachdem sich solche Bedingungen für die fragliche Substanz im Dünndarm oder erst im Dickdarm finden, wird auch ihre erregende, d. h. abführende Wirkung bereits im Dünndarm oder erst im Dickdarm einsetzen. Im Dünndarm kommt von solchen Bedingungen außer dem alkalischen Darmsekret auch die Galle und das fettspaltende Pankreasferment in Betracht; im Kolon aber die durch Fäulnisbakterien bedingten chemischen Umsetzungen, namentlich Reduktionen.

Im Dünndarm kommen normalerweise Fäulnisprozesse nicht vor; sie beginnen erst hinter der Ileocöcalklappe, was u. a. an dem Vorkommen von Schwefelwasserstoff im Dickdarm, seinem Fehlen im Dünndarm erkennbar ist.

---

[1] *Tuczek*, Ztschr. f. Biol. 1876, Bd. 12; *Sommerfeld* (*Dubois'* Arch., Suppl. 1905) erhielt beim Kauen gemischter Nahrung in 40 Minuten 300 *g* Mundspeichel, u. zw. bei einem 10jährigen Mädchen mit Oesophagusfistel und Gastrostomie; dasselbe Kind lieferte nach solcher Scheinfütterung 110—150 *g* reinen Magensaft; *Umber* (Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 42) erhielt bei einem gastrostomierten Manne durch Scheinfütterung mit Fleisch in der ersten Stunde ca. 75 cm^3 reinen Magensaft. Die bei der wirklichen, stundenlang anhaltenden Magenverdauung secernierten Mengen sind sicher sehr viel größer, nach *Pawlows* Versuchen (Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 106) mindestens 3mal so groß, so daß die Tagesmenge, bei 3—4maliger Nahrungszufuhr, sicher auf 1000—2000 cm^3 zu schätzen ist.

[2] *Ranke* 1871, *Wittich* 1872, nach *Hoppe-Seylers* Handbuch, S. 286.

[3] *Pfaff* 1877, Journ. of the Boston. Soc. of Med., Bd. 2, Nr. 2.

[4] *Gläßner*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 40; vgl. dazu *Rosemann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 118.

[5] Vgl. *C. Schmidt*, Die epid. Cholera. Leipzig u. Mitau 1850, S. 72.

Da diese Wirkungen sich sämtlich von der Oberfläche der Darmschleimhaut aus abspielen, so wird der Erfolg der Mittel von ihrer flächenhaften Ausbreitung im Darm bedingt sein. Daraus folgt: die Mittel müssen schwer oder gar nicht resorbierbar sein und die einen wenigstens durch den größten Teil des Dünndarmes, die andern bis in das Kolon hinab gelangen.

Einteilung. Nach diesen Gesichtspunkten lassen sich die Abführmittel im großen und ganzen in die folgenden Gruppen[1] ordnen:

1. Mittel mit resorptionshindernder Wirkung im ganzen Darm (osmotisch wirksame Stoffe, schwer resorbierbare Salze, Zucker, ferner Kalomel). Eintritt der Wirkung je nach Umständen, angewandter Konzentration u. s. w., in 1—20 Stunden unter Kollern ohne erhebliche Kolik.

2. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm (Öle, Colocynthin, Harzsäuren). Eintritt der Wirkung in 2—4 Stunden mit Kollern im Leib, aber meist ohne Kolikschmerzen.

3. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dickdarm (Schwefel, Anthracenderivate, Phenolphthalein, Gallensäuren). Eintritt der Wirkung in ca. 10—15 Stunden, ohne Kollern, aber oft mit kolikartigen Schmerzen.

I. Resorptionshindernde Mittel.

Salinische Laxantien. Gruppe der salinischen Laxantien. Wie schon erwähnt, werden im allgemeinen Lösungen schwer diffundierender Krystalloide nur schwer resorbiert (*Höber*[2]), und da sie, entsprechend ihrem „Wasseranziehungsvermögen", auch ihr Lösungswasser festhalten und zu vermehren trachten, so hindern sie auch die Flüssigkeit, mit der sie eingeführt werden, oder die sie als Sekrete im Dünndarm antreffen und gleichsam abfangen, an der Resorption. Es entsteht so eine Ansammlung größerer Flüssigkeitsmengen im Darm, die bis in das Kolon und Rectum gelangt und dann Durchfall erzeugt. Unterstützt und gesteigert wird diese Wirkung noch durch vermehrte Darmsekretion als Folge reflektorischer Drüsenerregung durch die konzentrierte Salzlösung. Nach diesem Typus wirken vor allem die Sulfate, Glaubersalz $Na_2 SO_4$ und Bittersalz $Mg SO_4$.

Zusammensetzung der diarrhoischen Stühle. Diese auf die Experimente von *Buchheim* und seinen Mitarbeitern, namentlich aber auf die von *Matthew Hay*[3] sich gründende Auffassung wird u. a. auch dadurch bewiesen, daß die auf Eingabe salinischer Laxantien entleerten Flüssigkeitsmassen sich als normaler Darmsaft charakterisieren, sowohl nach ihren fermentativen Eigenschaften als auch nach ihrer chemischen Zusammensetzung, die sie ebensosehr von entzündlichen Trans- und Exsudaten unterscheidet, wie von einer durch Diffusion aus den Geweben einfach „osmotisch" verwässerten Flüssigkeit; sie stimmen in jeder Beziehung mit normalem aus Darmfisteln gewonnenem Succus entericus sehr nahe überein. Es enthalten nämlich in Prozenten:

---

[1] Vgl. dazu *Meyer-Betz* u. *Gebhardt*, Röntgenuntersuchungen über den Einfluß der Abführmittel etc. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 33 u. 34; fast vollkommene Bestätigung der hier gegebenen Darstellung.

[2] *Höber*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 70, S. 624, und 1899, Bd. 74, S. 246; Zusammenfassend: Physikal. Chemie in der Physiologie der Resorption etc., *Koranyi-Richter*, Hdb. d. physik. Chemie und Med. 1907, S. 294 ff.

[3] *Hay*, J. of Anat. and Physiol. 1884, Bd. 16 u. 17, daselbst Literatur.

	Menschliches Blutserum	Akut entzündliches Transsudat	Chron.-peritonit. Exsudat	Pleuraexsudat	Normaler Darmsaft		Diarrh. Entleerung *Hay*[1]	Cholera-entleerung *C. Schmidt*	
					Moreau	*Smith*		I	II
Feste Stoffe . . .	9·2	8·1	3·0	3·4	1·3	1·1	1·6	1·2	1·5
organische	7·6	7·2	2·2	2·6	0·4	0·5	0·8	0·3	0·7
anorganische . .	1·6	0·9	0·8	0·8	0·9	0·6	0·8	0·9	0·8

Ury[2] hat Untersuchungen über die Wirkung des Apentabitterwassers (ca. 15·5 *g* Glaubersalz, 24·5 *g* Bittersalz, 2·0 *g* Kochsalz in 1 *l*) und von Bittersalzlösungen an Menschen gemacht und aus der Zusammensetzung der entleerten Faeces auf eine starke Wasserausscheidung im Darm, eine Art von „Capillartranssudation", geschlossen. Er fand die Massen nämlich sehr fermentarm und schätzt deshalb den Anteil der Drüsensekrete an der Entleerung sehr gering. Ob aber die Fermente beim Durchgang durch den Dickdarm nicht zum großen Teil abgeschwächt oder vernichtet werden, steht dahin[3]; der N- und Cl-Gehalt der entleerten Flüssigkeiten entsprach auch in *Urys* Versuchen annähernd normalem Darmsaftgehalt.

Unabhängigkeit von resorptiver Wirkung.

Von anderen Autoren, zuletzt wieder von *Mac Callum*[4], ist angenommen worden, daß die Salina vom Blut aus die in der Darmwand gelegenen motorischen und sekretorischen Apparate in Erregung versetzen und so Durchfall erzeugen. Demgegenüber ist von neuem durch *Frankl*[5] und *Auer*[6] mit aller Sicherheit festgestellt worden, daß intravenöse oder subcutane Injektionen abführender Salze nicht Diarrhöe, bei Verwendung konzentrierter Lösung aber sogar anhaltende Verstopfung machen, indem sie den Geweben und dem Blute Wasser entziehen und zum größeren Teile durch die Nieren abführen. Werden freilich enorm große Mengen verdünnter Salzlösung subcutan beigebracht, so kann auch in den Darm ein so reichlicher Anteil davon ausgeschieden werden, daß er, wie nach innerlicher Einführung, Diarrhöe veranlaßt. Wird eine konzentrierte Salzlösung unter die Bauchhaut injiziert, so ruft sie, wie auch andere irritierende Stoffe, hier mehr oder weniger starke Reizung hervor, welche reflektorisch die vom gleichen Rückenmarkssegment innervierten Därme in Hyperämie und Erregung versetzen und so Durchfall erzeugen kann (*Hay*[7]); von anderen Hautstellen aus ist dieser Reflex erklärlicherweise nicht zu erzielen.

Mac Callums Annahme gründet sich auf die Beobachtung, daß intravenöse Injektion ganz kleiner Mengen Glaubersalz oder Bittersalz, ebenso das Bestreichen einer bloßgelegten Darmschlinge mit diesen Salzlösungen eine Contraction der Muskulatur und Sekretion der Schleimhaut errege. Örtlich, durch Betupfen mit der Salzlösung, ist diese Wirkung in der Tat regelmäßig zu erzielen, durch intravenöse Injektion aber nur unsicher; in jedem Falle dauert aber die motorische Erregung nur einige Sekunden oder höchstens Minuten und hat auf die Fortbewegung und Entleerung des Darminhalts keinen merklichen Einfluß (*Frankl*, l. c.). Auch die Beobachtungen *Padtbergs* und *de Heers*[8] bestätigen die *Buchheim*sche Erklärung.

---

[1] Nach Abzug des zugeführten Salzes. *Hay*, l. c.

[2] *Ury*, Arch. Verd. 1909, Bd. 15, H. 2.

[3] Vgl. *Grober*, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 83, Heft 3 u. 4. *H. A. Kurschakow*, Int. Beitr. z. Path. u. Ther. der Ernährungsst. 1915, Bd. 5.

[4] *Mac Callum*, Amer. Journ. of Physiol. 1903, Bd. 10, und Univ. of Calif. Publ. 1903, Bd. 1, und 1906, Bd. 3.

[5] *Frankl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57.

[6] *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17, und Journ. of Biol. Chem. 1908, Bd. 4.

[7] *Hay*, S. 188ff.

[8] *Padtberg*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129, S. 476; *de Heer*, Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérap. 1911, Bd. 21, S. 321.

In einer anderen, indirekten Beziehung aber läßt sich *Mac Callums* Ansicht von der specifisch chemischen Wirkung der Abführsalze allerdings festhalten und begründen: Wie erwähnt (S. 193, Anmerkung 2), haben bereits *Wallace* und *Cushny* die kalkfällende Eigenschaft der salinischen Laxantien als eines der Kausalmomente ihrer Wirkung in Anspruch genommen, und tatsächlich wird der Darmwand durch calciumfällende Anionen (auch durch das aus dem Ricinusöl sich bildende Anion) Kalk entzogen[1]; dies aber steigert wahrscheinlich ganz allgemein den Erfolg motorischer und sekretorischer Erregungen[2].

Bedeutung der Salzkonzentration.

Von großer Wichtigkeit ist für das Verhalten und die Wirkung der Salzlösungen im Darm ihre Konzentration: ist sie hoch (bei Glaubersalz 10—25% entsprechend), so bindet die Salzlösung große Mengen der allmählich secernierten Verdauungssäfte, u. zw. so lange, bis die Salzkonzentration auf ca. 3% gesunken ist; dann ist das „Wasserbindungsvermögen" erschöpft oder, was in diesem Falle fast das gleiche besagt, die „Resorptionsbehinderung" aufgehoben, es wird von der so verdünnten Lösung sogar ein Teil resorbiert und gelangt in die Blutbahn, der bei weitem größere Teil aber wird diarrhoisch aus dem Darm entleert.

Verhalten konzentrierter Lösungen.

Da die Verdünnung der Salzlösung, d. h. die Volumszunahme der Flüssigkeit im Darm lediglich durch die allmähliche Darmsaftsekretion zu stande kommt, so dauert es viele Stunden, z. B. beim Hund nach Einführung des trockenen Salzes 25 Stunden, beim Menschen nach Eingabe 20%iger Lösung 16 Stunden (s. *Hays* Kurven), bis das Quantum genügend groß ist, um diarrhoische Entleerung zu veranlassen. Auch tritt der Erfolg unter diesen Umständen nur dann ein, wenn der Darm genügend Sekret zu liefern im stande ist. Dies aber wiederum ist abhängig von dem Wasserreichtum des Blutes und der Gewebe; hat man ein Tier 1—2 Tage lang dursten lassen und ihm nur trockene Nahrung gereicht, so ist die Darmsekretion so gering, daß die nun beigebrachte konzentrierte Glaubersalzlösung keine abführende Wirkung hat.

Verhalten verdünnter Lösungen.

Wenn umgekehrt eine verdünnte (5%ige oder darunter) Salzlösung eingegeben wird, so hält sie das Darmsekret nicht fest, vermehrt also nicht ihr Volum, sondern verliert sogar etwas, weil ein Teil der dünnen Lösung der Resorption unterliegt. War die eingeführte Menge an sich groß genug, so gelangt der unresorbierte Rest ohne Aufenthalt bis ins Kolon und veranlaßt Diarrhöe: dies kann demnach sehr schnell, in 1—2 Stunden, eintreten, u. zw. unabhängig von dem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe.

Verschiedener Erfolg.

Der Erfolg ist also durchaus verschieden: nach Eingabe einer abführenden Salzdosis (z. B. 20 *g* Glaubersalz) in konzentrierter Lösung erfolgt Diarrhöe nach 10—20 Stunden unter Entziehung von Wasser aus dem Körper; nach Eingabe derselben Dosis Glaubersalz in verdünnter Lösung (z. B. 5%), also in großem Volum, Diarrhöe in 1—2 Stunden ohne Änderung des Wassergehaltes im Körper. Beides läßt sich leicht an dem prozentischen Gehalt des

[1] Teils extrahiert, teils im Gewebe unlöslich niedergeschlagen. Auch Kalomel bewirkt Kalkverlust der Darmwand. *Chiari*, Arch. f. exp Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 434.

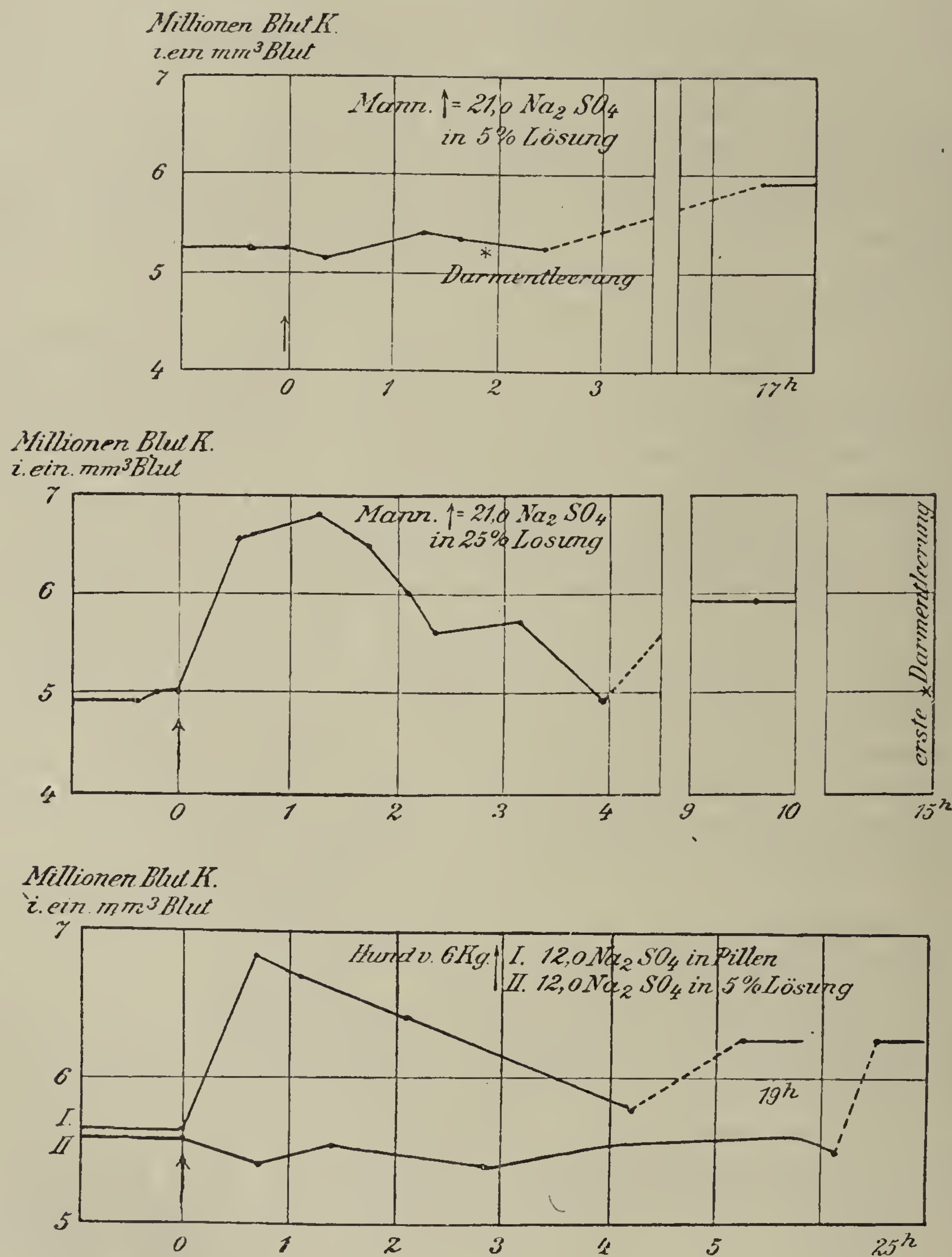
[2] *J. Loeb*, Amer. Journ. of Phys. 1901, Bd. 5, S. 362; *Pflügers* Arch. 1902, Bd. 91, S. 248; *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214.

Blutes an Blutkörperchen prüfen, wie die vorstehenden Kurven von *Hay* zeigen.

In beiden Fällen ist eine noch ganz spät auftretende sekundäre geringe Blutkonzentration zu bemerken: es entspricht der zunächst resorbierten und im Blute kreisenden, bzw. in den Geweben gespeicherten Salzmenge, die bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren ihr Lösungswasser mitnimmt und dem Blute entzieht.

Regeln der Anwendung. Es ergibt sich daraus die Indikation, da, wo längere Zeit hindurch, um die Darmschleimhaut heilsam zu beeinflussen, abführende

Fig. 27.



Salze gegeben werden sollen, sie in verdünnten Lösungen, wie z. B. in den natürlichen abführenden Mineralwässern, zu verwenden; wo es auf Entwässerung ankommt (bei Wassersucht), sind dagegen nur konzentrierte Lösungen wirksam, am besten Magnesiumsulfat[1], das sich in gleichen Gewichtsteilen von Wasser löst, oder Magnesia usta in Substanz.

[1] Vgl. *Hay*, The Lancet, 21. April 1883. — Konzentrierte Lösungen von reinem Bittersalz werden ohne Schädigung des Darmes ertragen; reichliche Beimengung von Natriumchlorid aber macht die Lösung zu einer heftig entzündungserregenden. *Kionka*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, Bd. 17.

Aus den Untersuchungen von *Hay* geht noch eine andere wichtige Tatsache hervor, nämlich der mit der Wirkung der Sulfate verbundene Alkaliverlust des Körpers. Ein Teil des Salzes wird im Darm durch Kohlensäure zerlegt, die Schwefelsäure wird in beträchtlichen Mengen resorbiert und im Harn als Sulfat ausgeschieden, so daß im Harn etwa 10mal so viel Schwefelsäureäquivalente als von Magnesia erscheinen und natürlich entsprechende Mengen von Körperalkalien (Natron oder Ammoniak) neutralisieren und mitnehmen[1]. Vorübergehend kann (vgl. S. 447) ein Alkaliverlust im Körper ertragen, d. h. durch Eintreten von Ammoniak verhütet werden; bei chronischer Anwendung der abführenden Salze aber ist die Möglichkeit einer Schädigung des Organismus durch Alkaliverlust nicht ganz von der Hand zu weisen, und tatsächlich wendet man bei längeren Kuren mit salinischen Abführmitteln fast immer ihre Mischungen mit Carbonaten an, wie sie in den natürlichen Wässern von Karlsbad, Marienbad u. s. w. vorkommen.

Alkaliverlust nach Sulfaten.

Da der Dünndarm außer den Verdauungssäften auch je nach Umständen mehr oder weniger Nahrungsmaterial führt, so muß eine beschleunigte Entleerung und Resorptionsbehinderung auch die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigen; namentlich betrifft dies nach den vorliegenden Analysen die Ausnutzung der Fette, was bei dem Gebrauch von Bittersalz nebenbei auch auf der Bildung unlöslicher und daher unresorbierbarer Magnesiafettsäureseifen beruht. Die schlechtere Nahrungsausnutzung ist zwar nicht erheblich, kommt aber als unterstützend mit in Betracht bei den mit Brunnentrinken verbundenen Entfettungskuren (Marienbad, Kissingen u. s. w.).

Schlechtere Nahrungsausnützung.

Endlich ist unter den Folgen der ausgiebigen Darmentleerung und Spülung durch Abführmittel die Reinigung des Darmes von Zersetzungsprodukten und von Bakterien zu berücksichtigen. Es ist wahrscheinlich, daß zahlreiche Krankheitssymptome durch toxische aus dem Darminhalt resorbierte Stoffe hervorgerufen werden (sog. „Autointoxikation"). Auch die Entfernung der im Darm vorhandenen pathogenen Mikroorganismen gelingt am erfolgreichsten durch wiederholtes Abführen; während alle Versuche, die Desinfektion oder gar Sterilisation des Darminnern durch Desinfizienzien zu erreichen, fehlgeschlagen sind (*Stern*[2]). Am besten scheint sich dazu noch das Kalomel zu eignen, dessen abführende Wirkung bereits im Dünndarm beginnt und sich auf die ganze Länge des Darmes erstreckt, und das zugleich auch an sich bactericid ist.

Darmdesinfektion durch Entleerung.

Es ist möglich, daß die Reinigung des Darms auch einen nicht unwesentlichen Faktor bildet bei der Behandlung nicht nur von chronischen Darmkatarrhen, sondern auch von Leberleiden durch Trinkkuren mit Karlsbader oder ähnlichen Brunnenwässern; daß dabei aber auch die unter dem Einfluß des abführenden Salzes verstärkte Durchblutung des Darmgefäß- und Portalgebietes sowie die örtliche „Salzwirkung" des aus dem Glaubersalz- und Sodagemenge resorbierten Salzanteils in den Blut- und Lymphbahnen der Leber selbst einen wichtigen Anteil haben, ist wohl anzunehmen. Noch weniger klar ist die Wirkung der abführenden Salze bei der Behandlung des Diabetes mellitus.

Einfluß der salinischen Abführmittel auf die Leber.

Die verstärkte Durchblutung des ganzen Abdominalgebietes führt notwendig zu einer entsprechend verminderten Durchblutung anderer Organe, wie der Lungen,

„Ableitung" auf den Darm.

[1] Vgl. dazu *de Jager*, Über den Einfluß von Magnesiumsalzen und Natriumsulfat auf die Harnacidität (Biochem. Ztschr. 1912, Bd. 38, S. 294).

[2] *Stern*, Ztschr. f. Hygiene 1892, Bd. 12.

des Kopfes u. s. w.; man hat dies als „Ableitung auf den Darm“ bezeichnet und vielfach bei Hyperämie des Gehirns oder der Brustorgane als heilsamen oder symptomatisch nützlichen Faktor verwendet.

Die praktisch gebrauchten Mittel dieser Gruppe sind hauptsächlich die folgenden:

Glaubersalz und Bittersalz.

Die Sulfate der Alkalien, insbesondere das Glaubersalz, Natrium sulfuricum [$Na_2SO_4 + 10\,H_2O$ oder $+ 1\,H_2O$, je nach seinem Krystallwassergehalt 44 oder 88 % Na_2SO_4 enthaltend], und das Bittersalz, Magnesium sulfuricum [$MgSO_4 + 7\,H_2O$, etwa 50 % $MgSO_4$]. Glaubersalz und Bittersalz wirken in Gaben von 15—30 *g* auf einmal oder in kurzen Zwischenräumen genommen als Laxantia.

Alle Sulfate liefern bei längerem Verweilen im Dickdarm infolge von Reduktionsvorgängen Schwefelwasserstoff, was gelegentlich unangenehme Borborygmen und Flatus veranlassen kann.

Sulfate als Antidote.

Da die Schwefelsäure mit Barium und mit Blei unlösliche Salze liefert, können die Sulfate als Gegenmittel bei Blei- oder Barytvergiftung dienen. Viele giftige Substanzen, insbesondere die Phenole, paaren sich im Organismus mit Schwefelsäure zu ungiftigen Verbindungen; man hat deshalb geglaubt, bei Carbolsäurevergiftungen durch Zufuhr von Sulfaten die Entgiftung des resorbierten Phenols erleichtern oder steigern zu können. Erfahrung und Experiment haben aber diese Voraussetzung nicht bestätigt (*Tauber*[1]).

Glaubersalz und Bittersalz in Mineralwässern.

Das Glaubersalz bildet den wesentlichen Bestandteil des Marienbader, Karlsbader und Tarasper Mineralwassers, das Bittersalz den Hauptbestandteil zahlreicher Bitterwässer (Friedrichshall, Mergentheim, Apenta, Hunyadi Janos u. s. w.). Künstliches Karlsbader Salz (Sal Carolinum factitium) ist ein Salzgemenge, dessen Zusammensetzung ungefähr der der Rückstände des Karlsbader Wassers entspricht und ca. 44 % $Na_2SO_4 + 1\,H_2O$ enthält. 6 *g* dieses Gemenges auf 1 *l* gibt eine Glaubersalzlösung von der Konzentration des natürlichen Karlsbader Wassers. Das Magnesiumsulfat wird im Darmkanal durch die Carbonate des Darmsaftes teilweise zerlegt unter Bildung von doppeltkohlensaurer Magnesia, die die gleiche „wasseranziehende“ und abführende Eigenschaft besitzt. Die Schwefelsäure wird dann zum großen Teil durch den Harn entleert und erhöht vorübergehend seine Acidität (*Hay*[2]).

Magnesia usta.

Auch die in Wasser fast ganz unlösliche Magnesia usta [MgO], gebrannte Magnesia, wird im Darm in das abführende Bicarbonat verwandelt. Wegen seiner Geschmacklosigkeit und Unschädlichkeit kann dies Präparat auch sehr empfindlichen Patienten, kleinen Kindern u. s. w. leicht beigebracht werden, kann aber auch zweckmäßig dazu dienen,

Magnesia usta als Antidot.

bei Säurevergiftungen die Säuren im Magen und Darm zu neutralisieren, bei Metallsalzvergiftungen die Metalloxyde aus ihren löslichen und zum Teil resorbierbaren Verbindungen auszufällen und dadurch wenigstens zeitweilig unschädlich zu machen.

Mit arseniger Säure bildet Magnesia ein sehr schwer lösliches Salz und wird deshalb meist im Verein mit Eisenhydroxyd als Antidotum arsenici verwendet. Nach Experimenten an Tieren, die mit tödlichen Dosen von Arsenik vergiftet worden waren, hat sich indes die Nutzlosigkeit dieses Antidotes ergeben[3]

Giftwirkung der Magnesiumsalze.

Kommen Magnesiasalze in den Kreislauf, so wirken sie sehr giftig; intravenös genügen bei großen Tieren schon wenige Dezigramm, auf einmal injiziert,

---

[1] *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 197.

[2] *Hay*, The physiol. Action of saline Cathartics. Edinburgh 1884, S. 160.

[3] Vgl. *de Busscher*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1902, Bd. 10, S. 414.

um das Respirationscentrum zu lähmen. Wird die Vergiftung wie bei subcutaner Applikation allmählich herbeigeführt, so tritt vor der Atemlähmung eine vollständige Narkose des Centralnervensystems ein, die (nach 0·8—0·9 *g* $MgCl_2$ pro 1 *kg* Tier) einige Stunden anhält und dann mit der wachsenden Ausscheidung des Salzes wieder verschwindet. Intravenöse Injektion von Calciumsalzen hebt diese Magnesianarkose fast momentan auf (*Meltzer* und *Auer*[1]). Auch niedere Tiere werden durch Magnesiasalze ohne vorangehende Erregung narkotisiert und gelähmt, was den Zoologen wohlbekannt und zur Fixierung von tierischen Organismen in natürlicher krampfloser Haltung von Nutzen ist (*Lee* und *P. Mayer*[2]); vgl. S. 33.

Andere salinische Abführmittel.

Ferner gehören hierher das Natriumphosphat [$Na_2HPO_4 + 12H_2O$, ca. 40% Salz enthaltend], welches zu 20—40 *g*, das schwerlösliche Kaliumbitartrat [$KHC_4H_4O_6$], Weinstein, Tartarus depuratus, welches zu 5—10 *g*, und das leicht wasserlösliche Seignettesalz, Kalium natriotartaricum [$KNaC_4H_4O_6 + H_2O$], welches zu 15—30 *g* für sich oder im Pulvis aërophorus laxans gebraucht wird, weiter die citronensauren Alkalien und die an organischen Säuren reichen Fruchtmuse (Pulpa tamarindorum zu 15—30 *g*, meist als Bestandteil von Latwergen, z. B. Electuarium e Senna) und der Mannit.

Agar-Agar, Sem. Lini

Wie durch osmotische Anziehung kann der Wassergehalt des Darminhalts und damit sein Volum auch durch Quellung erhöht, die peristaltische Entleerung gefördert werden. Bei chronischer Darmträgheit können diesem Zwecke stark quellbare Stoffe dienen, wie Agar-Agar (Hauptbestandteil des „Regulin") oder die schleimreichen Samen von Linum usitatissimum (Sem. Lini 20—50 *g*) und von Plantago Psyllium (Sem. Psyllii 10—30 *g*)[3].

Kalomel.

Kalomel, Quecksilberchlorür, Mercurochlorid $\begin{matrix} Hg-Cl \\ Hg-Cl \end{matrix}$, Hydrargyrum chloratum mite. In Wasser unlösliches, geschmackloses, weißes, mikrokrystallinisches Pulver; durch schnelles Erkalten des Kalomeldampfes erhält man ein sehr feines, fast ganz amorphes Pulver, das Hydrargyrum chloratum vapore paratum. Der Name Kalomel kommt von dem „schönen Schwarz", das durch Versetzen von Kalomel mit Ammoniak entsteht:

$$\text{Mercuriaminsalz} + \text{Quecksilber} \begin{matrix} HgCl \\ HgCl \end{matrix} + 2\,NH_3 = Hg\,[NH_2\,Cl]_? + Hg.$$

Wirkungsweise:

Kalomel geht in Berührung mit den Gewebsäften in lösliche Mercuriverbindungen — wahrscheinlich Albuminate — über und ruft so ohne akute Lokalvergiftung eine sehr allmählich sich entwickelnde resorptive Quecksilberwirkung hervor. An der Mund- und Darmschleimhaut besteht diese Wirkung vor allem in einer Erregung der Drüsensekretionen und Hemmung der Resorption, so daß unter Umständen Speichelfluß und im Darmkanal reichliche Flüssigkeitsansammlung mit nachfolgender Entleerung dünnflüssiger Massen eintritt.

Die Quecksilbersalivation läßt sich durch Atropin unterdrücken; desgleichen unter Hemmung der Peristaltik die Kalomeldiarrhöe[4]. Es scheint sich um eine specifische pilocarpinähnliche Erregung der Speicheldrüsennerven zu handeln.

Die Kalomelentleerungen sehen graugrünlich aus, was meistens auf die Färbung durch Biliverdin zurückgeführt wird, das infolge des desinfizierenden Einflusses von Kalomel der sonst eintretenden Re-

[1] *Meltzer* und *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400.
[2] *Lee* und *P. Mayer*, Mikrosp. Technik f. Zoologen 1901.
[3] *Kohnstamm* und *Oppenheimer*, Therap. d. Gegenw., Aug. 1915.
[4] *Fleckseder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 409.

duktion zu Biliprasin entgehen soll. *Doyon* und *Dufourt*[1] fanden aber die Kalomelentleerungen eines Hundes ebenso grünlich gefärbt, obschon der Gallengang reseziert und die Galle durch eine Fistel nach außen geleitet war. Die grünliche Farbe dürfte daher auf Schwefelquecksilber zu beziehen sein.

Durch den Wasserverlust während der Kalomeldiarrhöe wird die Lebergalle eingedickt, sie fließt daher meist langsamer und ist konzentrierter (*Doyon* und *Dufourt*[1]).

als Abführmittel unschädlich

Da die erste Wirkung des Kalomels sich auf die specifische Beeinflussung der Sekretion und Resorption beschränkt, und da es sonst keinerlei Ätzung oder Entzündung hervorruft, dagegen durch seine desinfizierende Kraft sogar die schädliche Bakterienflora einigermaßen bekämpft, so kann Kalomel in mäßigen Dosen (0·05—0·3 *g* bei Erwachsenen) selbst bei erkranktem oder empfindlichem Darm und auch bei kleinen Kindern (0·01 *g* bei Säuglingen) und Graviden ohne Schaden gegeben werden, und die Entleerung des Darmes pflegt ohne Schmerzen vor sich zu gehen. Voraussetzung und Bedingung ungefährlicher Kalomelwirkung ist aber, daß die Möglichkeit rascher und vollständiger Entleerung durch den Darm besteht;

aber gefährlich bei Ausbleiben der Darmentleerung.

handelt es sich um eine Obstipation, die durch peritonitische Darmlähmung oder durch Darmverschluß, Einklemmung, Volvulus u. dgl. bedingt ist, so wird das Kalomel zum gefährlichen Gift; es wird nach und nach vollständig gelöst, resorbiert und veranlaßt dann dieselben schweren, meist tödlichen Vergiftungserscheinungen — Kolitis und Nephritis — wie das Sublimat. Bei schon bestehender Nephritis darf es unter keinen Umständen gegeben werden. Auch ist die Anwendung von Kalomel bei gleichzeitiger Darreichung von Jodalkalien zu vermeiden, weil beim Zusammentreffen beider Substanzen im Gewebe sich ätzendes Quecksilberjodid bildet.

Diuretische Wirkung.

Mit der durch Kalomel veranlaßten Ansammlung größerer Flüssigkeitsmassen im Dünndarm hängt wahrscheinlich die nach 24—36 Stunden einsetzende Steigerung der Diurese zusammen. Werden die Flüssigkeitsmassen vom Dickdarm nicht rasch genug hinausbefördert, so wird ein großer Teil von ihnen im Kolon resorbiert und bewirkt dann Hydrämie und konsekutive Diurese[2]. Das wird um so eher und um so wirksamer eintreten, je rascher das Blut seinen durch die starke Dünndarmsekretion vorher verminderten Wassergehalt aus den Geweben ergänzen kann, d. h. also bei bestehendem Hydrops, so daß dann die vom Kolon resorbierten diarrhoischen Flüssigkeitsmengen sich dazuaddieren und unmittelbar Hydrämie erzeugen. Auch wird dies um so vollständiger geschehen, je weniger rasch das Kolon seinen Inhalt nach außen entleert. Wie die praktische Erfahrung lehrt, erzeugt Kalomel starke Diurese, wo diese beiden Bedingungen zutreffen, namentlich also bei Hydropsien mit funktionstüchtigen Nieren und insbesondere in Verbindung mit Opium, das die Darmentleerungen verlangsamt oder ganz hemmt.

Auf die Niere selbst scheint das Kalomel — in dem Maße, als es in löslicher Form resorbiert worden ist — nicht anders als Sublimat und viele andere

---

[1] *Doyon* und *Dufourt*, Arch. de Physiol. norm. et path. 1897, Bd. 9, S. 562.
[2] *Fleckseder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 409.

Metallsalze zu wirken, in kleinsten Mengen hyperämisierend und reizend, in größeren schädigend. Auch alle übrigen langsam sich entfaltenden Wirkungen des Kalomels, innerlich gegeben oder nach subcutaner oder parenchymatöser Injektion von Aufschwemmungen, sind die gleichen wie die anderer Quecksilberverbindungen; das Nähere darüber, wie auch über die entsprechenden Indikationen, ist in dem Kapitel „Ätiotrope Wirkungen" nachzusehen.

II. Dünndarmerregende Mittel.

Neutrale Fette durchwandern den Magen fast unzersetzt, werden aber im Dünndarm verseift. Die aus den tierischen und aus den meisten Pflanzenfetten (Olivenöl, Mandelöl etc.) entstehenden Seifen üben auf die Darmschleimhaut einen sehr schwachen Reiz aus, der nur bei beträchtlichen Mengen des eingeführten Fettes zu beschleunigter Peristaltik führt. 20—30 *g* Butter, nüchtern genommen, können auf diese Weise schwach abführend wirken. Eine specifische Erregung der Dünndarmperistaltik ruft dagegen Ricinolseife hervor, die im Darm durch die Verseifung des neutralen Ricinusöles entsteht.

Ricinusöl. Das Ricinusöl wird durch Pressen aus den Bohnen von Ricinus communis gewonnen und durch wiederholtes Aufkochen und Filtrieren von etwa anhaftenden Verunreinigungen — u. a. auch von dem giftigen Albuminoid Ricin — befreit. Das Öl hat einen faden, widerlichen Geschmack und ruft bei manchen Personen auch Übelkeit hervor, vermutlich infolge einer, wenn auch nur geringfügigen Spaltung im Magen. Die erregende Wirkung im Dünndarm ist nicht intensiv und führt nie zu entzündlicher Reizung, zumal die Ricinolseife, wie andere Seifen, im Dünndarm resorbiert wird und also nicht dauernd wirken kann. Dennoch sichert die große Ausbreitung der Wirkung auf einen beträchtlichen Teil des Darmes — entsprechend der Weiterführung und fortschreitenden Verseifung des Öles — einen genügend starken Erfolg auf die Peristaltik[1]. Nach Gaben von 15·0—30·0 *g* treten nach 6—10 Stunden 1—2 dünnbreiige Entleerungen ohne Kolikschmerzen ein. In den Dickdarm gelangt das Ricinusöl kaum mehr und läßt ihn daher intakt[2]. Deshalb kann Ricinusöl auch bei Graviden ohne Bedenken angewendet werden.

Crotonöl. Oleum crotonis, aus dem Samen von Croton tiglium, enthält gelöst neben wirksamen Harzen die Crotonolsäure zum Teil in freiem Zustand; das Öl ruft an allen Applikationsstellen heftige Reizung und Entzündung hervor. In Gaben von 0·005—0·02 *g* (0·05 *g* Maximaldosis pro dosi) wirkt es als Drasticum. Durch Alkohol gereinigtes Crotonöl ist neutral, geschmack- und reizlos, bewirkt aber doch im Darm schon zu 0·05 heftige Diarrhöe (*Buchheim* und *Krich*[3]).

Tubera Jalapae. Einige Harzsäuren scheinen ähnlich wie Ricinolsäure zu wirken: so die Harze aus den Tubera Jalapae, den Knollen von Exogonium purga und aus der Wurzel von Convolvulus Scammonia u. a. m. Es sind in Wasser unlösliche glykosidische, saponinähnliche[4] Säureanhydride, die erst im Darm durch die alkalischen Sekrete,

---

[1] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 145; 1897, Bd. 38, S. 336.
[2] *R. Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 261, das. Lit.
[3] *Buchheim* u. *Krich*, *Virchows* Arch. 1858, Bd. 12.
[4] *G. Heinrich*, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 88.

namentlich die Galle, in lösliche und wirksame Form gebracht werden. Sie rufen dann eine heftige Peristaltik des Dünndarms — vielleicht auch verstärkte Sekretion — hervor und treiben den Inhalt rasch ins Kolon. Da aber die Harze erst im Dickdarm zerstört oder resorbiert werden (*Johannes Müller*[1]), so bewirken sie auch noch in diesem eine gesteigerte Peristaltik mit Kolik und gleichzeitiger Hyperämie und reflektorischer Erregung der übrigen Beckenorgane; sie sind daher keineswegs so harmlos wie das Ricinusöl.

Koloquinten. Hierher dürfte ferner zu stellen sein Fructus Colocynthidis, von Citrullus Colocynthis, und die daraus hergestellten Extrakte und Tinkturen. Der wirksame Bestandteil ist das ungemein bitter schmeckende wasserlösliche Colocynthin; es bewirkt in kleinen Gaben (Extr. Coloc. 0·01—0·05! pro dosi) verstärkte Sekretion, bzw. einen Flüssigkeitserguß im Dünndarm — wahrscheinlich auch im Dickdarm — und beschleunigt die Peristaltik[2], in größeren Mengen ruft es Erbrechen und heftige Magen- und Darmentzündungen hervor. Desgleichen

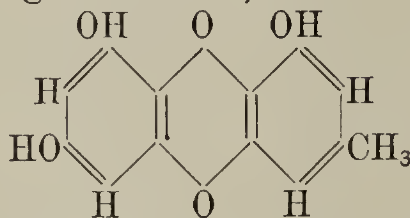
Gutti. Gutti, Gummiharz aus Garcinia Morella und anderen G.-Arten. Geschmacklos, gibt mit Wasser angerieben eine Emulsion; es enthält außer Gummi die wirksame Gambogiasäure, die in kleinen Dosen wässerigen Durchfall ohne Schmerzen, in großen Kolik und Gastroenteritis, gelegentlich auch Abortus verursacht.

Podophyllin. Endlich Podophyllin, das Harz von Podophyllum peltatum, das als wirksamen Stoff das krystallinische, in Wasser schwer lösliche Podophyllotoxin enthält[3]. In Gaben von 0·01—0·05 *g* wird es bei chronischer Verstopfung, in größeren Dosen (0·1 *g* Maximaldosis pro dosi) als Drasticum angewandt. In zu großen Mengen verursacht es heftige Gastroenteritis. Podophyllotoxin und Colocynthin bewirken auch nach subcutaner Injektion Durchfall und eventuell Gastroenteritis, dabei aber auch Nierenentzündung und an der Applikationsstelle Eiterung, sie sind daher für subcutane Injektionen ungeeignet.

Das Evonymin der Engländer und Amerikaner ist ein aus Evonymus atropurpureus gewonnenes abführendes Harz, das aus dem alkoholischen Auszug durch Wasser gefällt wird. In der Lösung bleibt dann ein Glykosid Evonymotoxin zurück, das gar nicht abführende, sondern eine digitalinartige Herzwirkung besitzt (*Romm*[4]).

III. Dickdarmerregende Mittel.

Hierher gehört eine Reihe von Drogen, welche sämtlich Anthrachinonderivate enthalten, verschiedene Emodine, wie das Trioxymethylanthrachinon (Frangulaemodin)



das Dioxymethyl- (Chrysophansäure), das Dioxy-oxymethylenanthrachinon (Aloëemodin), und in noch größeren Mengen Verbindungen glykosidischer Art, aus denen hydrolytisch oder durch Oxydation

[1] *Johannes Müller*, Diss. Dorpat 1885, das. Lit.
[2] *Padtberg*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 627.
[3] Vgl. *Disqué*, Naturf.-Ges., Rostock V, 1913.
[4] *Romm*, Diss. Dorpat 1884.

verschiedene Oxymethylanthrachinone im Darm gebildet werden (*Tschirch*[1]). Durch Spaltung entstehen die wirksamen Emodine aus den Glykosiden von Senna, verschiedenen Rhamnusarten und von Rheum, durch Spaltung und Oxydation aus den Bestandteilen der Aloë.

Oxyanthrachinone. Die Oxyanthrachinone haben die Eigenschaft, in specifischer Weise die peristaltischen Bewegungen des Dickdarms zu erregen, während sie den Dünndarm anscheinend nicht beeinflussen, u. zw. liegt ihr Angriffspunkt in der Dickdarmwand selbst (*Magnus*[2]). Kleine Dosen bewirken daher nur die Entleerung weicher, nicht völlig eingedickter Kotmassen, größere Dosen, die eine stürmische Peristaltik des Kolons veranlassen, profuse flüssige Diarrhöe. In allen Fällen tritt der Erfolg erst nach acht oder mehr Stunden ein, d. h. bis das Mittel vom Magen zum Kolon gelangt ist, und bei starker Wirkung unter mehr oder minder heftigen Kolikschmerzen und Tenesmen.

Reflektorische Erregung der weiblichen Genitalorgane. Unter den Organen, die bei der Reizung des Dickdarms durch Abführmittel zugleich mit ihm hyperämisch werden können, zumal wenn die Reizung und Kongestion sehr stark ist, sind vor allem die vom gleichen Nervenplexus (Plexus hypogastricus) versorgten und so reflektorisch mit den unteren Darmabschnitten verbundenen weiblichen Geschlechtsorgane hervorzuheben. Dies kann je nach Umständen eine erwünschte oder unerwünschte Vermehrung der Menstrualblutung und bei gravidem Uterus auch Abortus herbeiführen. Mehrere von den Drasticis der letzten Gruppe, namentlich aber Aloë, werden daher in solchen Absichten gebraucht und mißbraucht.

Ein Teil des Emodins wird resorbiert und geht in den Harn über, der dann durch Alkalizusatz rot gefärbt wird. Die Emodine gehen auch zum Teil in die Milch über und erteilen ihr abführende Wirkung.

Senna. Die Sennesblätter von Cassia angustifolia und acutifolia enthalten außer dem wirksamen Glykosid ein sehr bitter schmeckendes Harz, das durch Alkoholextraktion entfernt werden kann, ohne der Droge ihre abführende Kraft zu nehmen. 0·5—2·0 *g* im Aufguß genügen für eine milde Wirkung. 2·0—5·0 *g* wirken nach 5—8 Stunden als kräftiges Laxans. Die Sennesblätter sind der wirksame Bestandteil verschiedener offizineller abführender Präparate, so der Species laxantes, des Pulvis Liquiritiae compositus, des Infusum Sennae compositum und des Electuarium e Senna.

Rhamnus. Von den Rhamnusdrogen ist die an Oxymethylanthrachinon reichste (4%) (*Tschirch*[3]) die Cortex Frangulae, Faulbaumrinde, von Rhamnus Frangula. Frisch enthält sie brechenerregende Substanzen, die sich beim Lagern umwandeln, die Droge soll deshalb mindestens ein Jahr alt sein.

Cascara. Aus der Rinde von Rhamnus Purshiana wird das vielgebrauchte Extractum Cascarae sagradae und neuerdings ein in Wasser lösliches, zu 0·1—0·15 *g* per os, zu 0·5 *g* subcutan abführend wirkendes

---

[1] *Tschirch*, Arch. der Pharmacie 1900, Bd. 237, 1899; Bd. 238; Pharm. Post 1904, Nr. 17—19, das. Lit.

[2] *Magnus*, Ergebn. d. Physiol. 1903, und *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 251; ferner *Stierlin*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 27 (Röntgenbeobachtung am Menschen).

[3] *Tschirch*, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1904, Bd. 42, Nr. 35.

Glykosid „Peristaltin"[1] hergestellt. Die Früchte von Rhamnus cathartica dienen fast nur zur Herstellung eines abführenden Sirups.

Rheum. Rhabarber, Radix Rhei, vom Rheum palmatum und officinale, enthält neben den abführenden Oxyanthrachinon-Verbindungen einen Bitterstoff und reichliche Mengen einer Gerbsäure, deren stopfende Wirkung bei Anwendung kleiner Gaben (0·1—0·3 *g*) von Rheum allein zur Geltung kommt; nach größeren Dosen (1·0—5·0 *g*) überwiegt die laxierende Wirkung.

Aloë. Aloë ist der präparierte und eingetrocknete Preßsaft verschiedener Aloëarten, der in zwei Sorten, der mit Krystallen durchsetzten gelbbraunen Aloë hepatica und der kolophoniumartigen amorphen Aloë lucida in den Handel kommt. Nur die letztere Sorte ist offizinell. Aloë enthält neben 10—16% Aloin (*Gröneicold*[2]), einem in goldgelben Nadeln krystallisierenden Körper, größere Mengen anderer Anthrachinonderivate (*Tschirch*[3]).

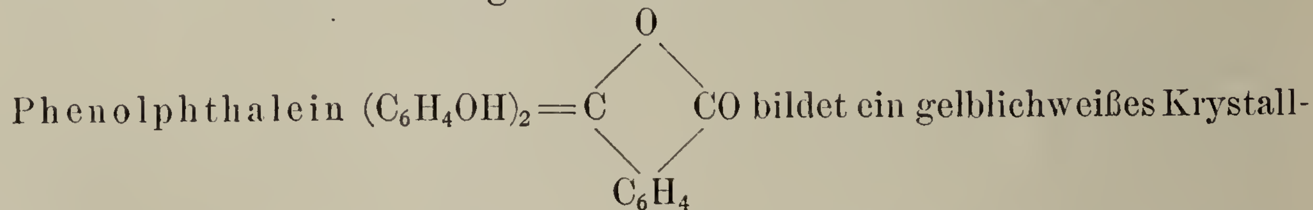
Das reine Aloin wirkt in Dosen von 0·1—0·3 *g* nach 8—20 Stunden abführend, u. zw. nach innerlicher wie nach subcutaner Applikation. In letzterem Falle wird es beim Menschen nahezu vollständig im Dickdarm ausgeschieden, wo es, wie auch nach innerer Verabreichung wahrscheinlich erst eine oxydative Umwandlung in den abführend wirkenden Körper erleidet. Da die Oxydation durch die Gegenwart von Metallsalzen, namentlich Eisensalzen, beschleunigt wird, so erklärt sich die nach *Christison*, *Hufeland* u. a. kräftig abführende Wirkung der Pilulae aloëticae ferratae. Nach *Ellenberger* und *Baum*[4] regt Aloë die Gallensekretion kräftig an.

Die subcutane Injektion — am besten in Formamid zu 5—10% — ist für mehrere Minuten ziemlich schmerzhaft, wird aber sonst ohne Schaden ertragen[5].

Beim Kaninchen wirkt Aloë nicht abführend. Dagegen tritt bei ihm nach subcutaner Injektion eine schwere Nierenschädigung ein (*Brandenburg*[6]).

Zu diesen natürlich vorkommenden Drogen kommen neuerdings einige synthetisch gewonnene Anthracenderivate, die sich zum Teil als brauchbare Abführmittel erwiesen haben[7]. Einer zufälligen Beobachtung

Phenolphthalein. verdankt man die Kenntnis, daß auch das Phenolphthalein zu 0·1—0·6 *g* in gleicher Weise abführend wirkt (*v. Vámossy*[8]). Es kommt auch unter dem Namen Purgen in Tabletten in den Handel.



pulver, das sich in Wasser kaum, in Olivenöl zu etwa 2% löst; mit Alkalien bildet es rote, leicht lösliche Salze. Diese Alkalisalze reizen subcutan injiziert

[1] Vgl. *Pietsch*, Therap. Monatshefte, Jan. 1910.

[2] *Gröneicold*, Arch. d. Pharm. 1890, Bd. 228, S. 115.

[3] *Tschirch*, l. c.

[4] *Ellenberger* u. *Baum*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierh. 1898, Bd. 25, S. 87.

[5] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 28; *Balster*, Diss. Marburg 1890, das. Lit.

[6] *Brandenburg*, Diss. Berlin 1893, das. Lit.

[7] Vgl. *E. Ebstein*, Mediz. Klinik 1913, Nr. 18, das. Literatur über neue Anthracenderivate als Abführmittel; ausführlich bei *S. Fränkel*, Die Arzneimittelsynthese, 4. Aufl., 1919, S. 722.

[8] *v. Vámossy*, Ther. d. Gegenwart 1902, S. 201.

heftig das Gewebe, intravenös sind sie sehr wenig giftig. Phenolphthalein selbst, in öliger Lösung subcutan injiziert, bewirkt ohne örtliche Reizerscheinungen leichte Stuhlentleerung; sicherer und insbesondere mehrere Tage anhaltend ist die analoge Wirkung des Phenoltetrachlorphthaleins (zu 0·4 *g* in 20·0 *g* Öl gelöst subcutan[1]).

Gallensäuren. Nach Untersuchungen von *Singer* u. *Gläßner*[2] kommt auch den Gallensäuren eine specifisch motorisch erregende Wirkung auf den Dickdarm zu. *Gallensäuren.*

Suppositorien mit 0·3—0·5 *g* Cholsäure oder besser noch ebensoviel cholsaures Natron in wenig Wasser gelöst und ins Rectum injiziert, veranlassen in 10—30 Min. eine ergiebige Entleerung fester Kotmassen. „Bilensuppositorien" enthalten Cholsäure mit einem Zusatz schmerzlindernder Stoffe.

Schwefel. Einer der normalen, die Dickdarmperistaltik anregenden Stoffe ist der Schwefelwasserstoff (*v. Bokay*[3]), der durch die Fäulnisvorgänge im Dickdarm aus dem Zelldetritus und sonstigem schwefelhaltigen Inhalt in Spuren entsteht. Die Menge des sich bildenden Schwefelwasserstoffes im Dickdarm kann nun erheblich vermehrt werden durch Zuführung von Schwefel. Fein verteilter Schwefel wird aber nicht nur durch Bakterien reduziert, sondern auch unmittelbar durch gewisse Eiweißkörper, insbesondere durch die Eiweißsubstanzen der Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut (*Heffter*[4]), u. zw. ebenso bei der sauren Reaktion des Dünndarminhaltes wie bei der alkalischen des Dickdarms; die Magenschleimhaut dagegen enthält solche den Schwefel reduzierenden Stoffe nicht. Eingenommener Schwefel bleibt daher im Magen ganz unverändert und indifferent, im Dünndarm beginnend, bis hinab zum Dickdarm liefert er aber fortdauernd kleine Mengen von Schwefelwasserstoff, die die Peristaltik anregen. *Schwefel.*

Schwefelalkalien haben die Eigenschaft, die Gewebe zu ätzen und zu zerstören; auf die Reizwirkung der aus Schwefel etwa entstehenden Schwefelalkalien hat man deshalb früher die abführende Wirkung bezogen; sie können sich aber im Darm nicht bilden, weil die hohe CO_2-Spannung des Darminhaltes dies vollständig verhindert. Deshalb kommt es selbst nach großen Gaben von Schwefel nicht zu einer merklichen Ätzung oder auch nur entzündlichen Reizung der Darmschleimhaut, ja nicht einmal zu diarrhoischer, sondern nur zu breiiger Darmentleerung. *Schwefelalkalien.*

Bei Hunden sah *Regensburger*[5] nach wiederholten großen Gaben (7 *g*) von präcipitiertem Schwefel Darmblutungen auftreten; ob dies Folgen von Schwefelalkaliätzung waren oder etwa von mechanischer Störung durch die feinen Schwefelpartikelchen, ist nicht untersucht worden. Auch bei Pferden soll mitunter tödliche Gastroenteritis auftreten; *Hertwig* konnte aber selbst durch 16tägige Verabreichung von im ganzen ca. 3 *kg* Schwefel bei einem Pferde nur eine chronische Schwefelwasserstoffvergiftung erzeugen, aber keine merkliche Darmentzündung (*Fröhner*[6]).

Von dem gebildeten Schwefelwasserstoff wird ein Teil resorbiert und zum Teil weiter oxydiert, so daß die Menge des oxydierten *Schwefelwasserstoff.*

---

[1] *Abel* u. *Rowntree*, Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1909, I., S. 2.

[2] *Singer* u. *Gläßner*, Arch. f. Verdauungskrankh. 1912, Bd. 18, S. 192.

[3] *A. v. Bokay*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 209.

[4] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 175, u. *H. Taegen*, ebenda 1912, Bd. 69, S. 263.

[5] *Regensburger*, Zeitschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 479.

[6] *Fröhner*, Tierärztl. Arzneimittellehre 1889, S. 272.

Schwefels im Harn beträchtlich vermehrt ist (*Krause*[1]). Ein Teil bleibt unzersetzt und wird durch die Lungen und die Haut ausgeschieden; daß bei chronischem Gebrauch von Schwefel auf diese Weise gewisse leichte Symptome von allgemeiner Schwefelwasserstoffvergiftung, Migräne, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen u. dgl., auftreten können, ist vielleicht möglich. Im übrigen schreiben manche Autoren (*H. C. Wood*[2]) dem exhalierten Schwefelwasserstoff eine heilsame Wirkung auf die Schleimhaut der Bronchien zu, vielleicht eine Hyperämie der kleinsten Blutgefäße und Anregung der Bronchialsekretion; und es gelten die schwefelwasserstoff- und schwefelalkalihaltigen Wässer für gute Exspectorantien und Heilmittel der Lungenkatarrhe. In der Tierheilkunde werden Schwefelalkalien ebenfalls bei Bronchialerkrankungen angewendet.

Schwefelwässer.

Auch bei chronischen Metallvergiftungen — Quecksilber und Blei — gelten die Schwefelwässer für nützlich; möglich, daß sie die in den Geweben fixierten oder auch die auf den Darm ausgeschiedenen und vielleicht erneuter Resorption unterliegenden Metallverbindungen zerlegen und die Metalle als unlösliche Sulfide zur endgiltigen Ausscheidung bringen helfen.

Sonstige Schwefelwirkungen.

Der Schwefel ist nicht flüchtig, unlöslich in Wasser, löslich in Fetten, Äther u. s. w. Der durch Sublimation und Behandeln mit Ammoniaklösung gereinigte Schwefel, Sulfur depuratum, ist krystallinisch, der durch Fällung von Schwefelalkalien mit Säuren erhaltene, Sulfur praecipitatum, amorph, sehr viel feiner und daher auch wirksamer. Schwefel in Form von alkalischen Pasten und Salben auf die äußere Haut gebracht bildet Alkalisulfide, die die Horngebilde lösen und daher bei der Behandlung von mannigfachen Hautkrankheiten, Psoriasis, Pigmentationen etc. Verwendung finden. Das Schwefelcalcium, $Ca(SH)_2$ durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in Kalkwasser als grünlicher Schlamm erhalten, löst Haare zu einer weichen, leicht zerreiblichen Masse und dient deshalb als Enthaarungsmittel.

Carminativa.

Als Carminativa bezeichnet man eine Reihe von Stoffen, denen blähungstreibende Kraft zugeschrieben wird, d. h. die Fähigkeit, im Darmkanal angesammelte und Beschwerden verursachende Gase abzutreiben. Es sind das die meistens bei der Behandlung kleiner Kinder verwendeten Flor. Chamomillae, Sem. Foeniculi oder die aus diesen Drogen gewonnenen ätherischen Öle. Vermutlich regen diese Stoffe die Darmperistaltik etwas an; vielleicht ist es aber auch nur die schwach narkotische Wirkung der ätherischen Öle, welche spastische, der Fortbewegung der Darmgase hinderliche Contracturen lockert und auch die Beschwerden subjektiv erleichtert[3].

Obstipantia.

Mittel, welche bestehende Diarrhöe beseitigen, bezeichnet man als Stopfmittel, Obstipantia. Nach dem vorher Erörterten beruht die stopfende Wirkung auf einer Hemmung der Peristaltik sowohl des Magens als auch des Darmes und auf Hemmung der Darmsekretion. Die

[1] *Krause*, Diss. Dorpat. 1853.
[2] *H. C. Wood*, Therap. Gaz., April 1887, Detroit; daselbst Literaturangabe.
[3] *W. Wiechowski*, Verhandl. d. waffenbr. Verein. Baden-Wien, Okt. 1917; bestätigt von *J. Gunn*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Bd. 16.

unmittelbare Hemmung beider Vorgänge durch Opium oder Morphium und unter Umständen durch Atropin ist schon besprochen worden. Mittelbar werden sie sich durch Abhalten vorhandener Reize, mögen sie mechanischer oder chemischer Art sein, herabsetzen lassen: also Hungernlassen in erster Linie und zweitens Zuführung von schleimigen Stoffen, Mucilaginosis (Gummi arabicum; Dekokte von Tubera Salep, Rad. Althaeae, Lichen island. u. a.), welche chemische und zum Teil auch mechanische Reize auf die Magen- und Darmschleimhaut wesentlich abschwächen. Dem entspricht auch die natürliche Schutzreaktion der Schleimhaut gegenüber starken chemischen Reizungen durch Ätzmittel u. dgl.: Absonderung großer Mengen eines zähen, reichlich mucinhaltenden Schleimes. *Mucilaginosa.*

Hängt man einen Reflexfrosch mit den Hinterbeinen in eine gerade zureichend konzentrierte Säurelösung, so werden die Beine nach wenigen Sekunden herausgezogen; enthält dieselbe Lösung aber kolloide Stoffe, wie Gummi, Leim o. dgl., so bleibt die Reflexbewegung ganz oder sehr lange Zeit hindurch aus. In ähnlicher Weise läßt sich die schützende Wirkung schleimiger Stoffe gegenüber chemischen Reizen, d. h. gegenüber dem raschen Eindringen eines chemischen Stoffes in das Gewebe an isolierten Nerven, an wunden Stellen und anderen reizbaren Objekten leicht nachweisen (*Tappeiner*[1]).

Auch die Resorption von Wasser und von in Wasser gelösten Stoffen, wie Morphium oder Chloral, wird durch Kolloide, namentlich Stärkekleister und Pflanzenschleim, nicht unwesentlich verzögert; zur Diarrhöe kommt es dabei aber nicht, wenn die Peristaltik verlangsamt ist und die Flüssigkeitsmasse nicht bis in den Dickdarm gelangt (vgl. dazu S. 223).

In ähnlicher Weise wirken auch fein verteilte unlösliche Stoffe, wie eine Aufschwemmung von Talcum[2], Bolus[3] oder von unlöslichen Salzen, die die Schleimhautoberfläche in feiner Schicht bedecken und vor dem Angriff chemischer Agenzien einigermaßen schützen. *Talcum, Bolus.*

Hier ist auch zu erwähnen die schützende und resorptionshindernde Wirkung fein verteilter Kohle (Tierkohle oder auch anderer entsprechend präparierter Kohle); sie hat in sehr hohem Grade die Fähigkeit, in Wasser gelöste oder auch fein suspendierte Stoffe zu adsorbieren, eine Eigenschaft, die zum Entfärben von Flüssigkeiten in Chemie und Technik vielfach benutzt wird. Nach *Wiechowskis* Untersuchungen werden Gifte, wie z. B. Phenol, Strychnin, Morphin, Bakterientoxine etc., von Kohle, wenn sie in genügender Menge genommen wird, so vollständig und anhaltend adsorbiert, daß die Gift-Kohlemischungen sowohl im Darm wie subcutan völlig ungiftig sind. Danach ist zu verstehen, daß Einfuhr von Kohle (in wässerigem Brei zu 10—30 *g* und mehr!) auch im Magendarmkanal vorhandene Gifte, irritierende Stoffe und auch wohl Bakterien binden und un- *Kohle.*

---

[1] *Tappeiner*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 1230, S. 39; ausf. Arch. de pharmacodyn. 1902, Bd. 10, S. 67; Wirkung verschiedener Kolloide: *W. Löffler* u. *K. Spiro*, Kolloid. Zeitschr. 1920, Bd. 26.

[2] Vgl. *Debove*, Le Progrès médical 1888, Nr. 24. Empfehlung: 200—600 *g* Talcum in Milch.

[3] *Stumpf*, Über ein zuverl. Heilverf. bei der Cholera. Würzburg 1906; *Görner*, Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 48; *Levy*, Die Bolustherapie. Diss. Freiburg 1908.

schädlich machen kann, zumal wenn durch ein nachfolgendes Abführmittel die giftbeladene Kohle rasch aus dem Darm entfernt wird[1].

Eine sehr fein verteilte Kohleaufschwemmung kommt unter dem Namen Incarbon für Zwecke intravenöser Desinfektion in den Handel; es soll sich in der Tierheilkunde, Infektionskrankheiten der Pferde bewährt haben[2].

Adstringentia. Endlich wirken in ähnlicher, aber komplizierterer Art die sog. Adstringentia. Man versteht darunter Stoffe, welche mit den albuminoiden Bestandteilen der Zellen und Zellsekrete mehr oder minder feste, in neutralen oder schwach sauren Medien unlösliche Kolloidverbindungen bilden. Es sind dies hauptsächlich die Gerbstoffe und gewisse Metallsalze sowie das Calciumhydroxyd.

Wesen der Adstringierung. Je zäher und je weniger löslich diese kolloidalen Verbindungsprodukte sind, um so fester werden sie die Oberfläche, an und in der sie entstanden sind, dichten und um so wirksamer das weitere Eindringen des Adstringens wie auch jedes anderen Stoffes in die unterliegenden Protoplasmateile und Zellen verhindern; etwa so wie eine Niederschlagsmembran, die in der Wand einer beliebigen Diffusionszelle durch den Niederschlag von Ferrocyankupfer erzeugt wird, die Zelle für gelöste Stoffe undurchlässig macht. Die Koagulation und damit natürlich auch die Abtötung und Zerstörung von Protoplasma beschränkt sich daher bei den eigentlichen Adstringentien ausschließlich auf die alleroberflächlichste Gewebsschicht, die verdichtet wird und nun eine Schutzdecke gegenüber chemischen, bakteriellen und auch mechanischen Angriffen und somit gegenüber allen sensiblen und entzündungserregenden Reizen bildet. Zugleich wird die Sekretion der oberflächlichen, von dem Mittel betroffenen Drüsen herabgesetzt[3], und auch die Flüssigkeitsabsonderung aus Gewebsspalten verstopft, die in Wunden oder Granulationsgeweben zutage liegen; endlich werden auch die oberflächlichen Blutcapillaren oder Arteriolen verändert, ihre Wände werden undurchlässiger für Plasma und Leukocyten, indem die Kittsubstanz zwischen den Endothelien gedichtet wird; ihre Ringmuskulatur schrumpft durch die Koagulation der Oberfläche zusammen und macht die Gefäße enger[4]. Das betroffene Gewebe wird demnach wenigstens in seinen obersten Schichten blutärmer, dichter, trockener, weniger sensibel: Eigenschaften, die im ganzen denen des gelockerten und geschwellten, geröteten, stark secernierenden und schmerzhaften, d. h. also des entzündeten Gewebes entgegengesetzt sind. Daher denn die Adstringentien überall da, wo an Wunden oder Schleimhäuten die Symptome der Entzündung bestehen, zur Einschränkung dieser Symptome als entzündungswidrige Mittel Verwendung finden; das gilt insbesondere auch von der katarrhalischen Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut.

Übergang in Ätzwirkung. Werden aber die Adstringentien von vornherein in konzentrierterer Lösung auf Schleimhaut oder Granulationsgewebe gebracht, so koagu-

---

[1] Vgl. *Wiechowski*, Fortschr. der Med. 1909, Nr. 13; ferner *O. Adler*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 21, und *Fr. Greef*, Dissert. Göttingen 1911. Über die Bestimmung des Adsorptionsvermögens der Kohle vgl. auch *G. Joachimoglu*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 77.

[2] *Mercks* Jahresber. 1916.

[3] *Schütz*, Arch. f. exp. P. u. Ph. 1890, Bd. 27.

[4] *Heinz*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 116.

lieren sie nicht nur die alleroberflächlichste Schicht, sondern dringen, bevor noch die schützende Decke sich genügend dicht hat bilden können, in die Tiefe und zerstören das zunächst betroffene Gewebe. Der Erfolg ist dann eine grobe Ätzung, deren Grad und Tiefe selbstverständlich bedingt ist von der Diffusibilität des Mittels, seiner Löslichkeit und nicht zum mindesten auch von der chemischen Beschaffenheit sowohl des das Reaktionsprodukt bildenden Ätzschorfes als auch des ätzenden Mittels selbst. Ist nämlich der Ätzschorf nicht fest und zäh, sondern locker oder gar flüssig, so setzt er dem Weiterdringen und der Tiefenwirkung des Mittels keinen Widerstand entgegen; hat das Ätzmittel eine starke chemische Avidität — bei den hier in Betracht kommenden Metallsalzen handelt es sich dabei vorwiegend um die Avidität der Säurekomponente — so wird es auch schon in geringerer Konzentration eine stark zerstörende Wirkung äußern können. Die umfänglichere Zerstörung und Abtötung von Gewebe ruft dann, wie überall, reaktive Entzündung, Erweiterung der Gefäßcapillaren u. s. w. hervor, die schließlich mit der Abstoßung der erstorbenen Massen und mit Nachwachsen neuen Gewebes endet.

Gerbstoffe.

Unter Gerbstoffen begreift man verschiedene, in sehr vielen Pflanzen vorhandene stickstoffreie, in Wasser, Glycerin, Alkohol leicht, in wasserfreiem Äther gar nicht lösliche, meistens amorphe Kolloidstoffe, die sämtlich die Eigenschaft haben, Eiweiß, Leim und pflanzliche Basen in neutraler oder schwach saurer Lösung zu fällen und mit Ferrisalzen sich dunkelblau oder dunkelgrün zu färben. Es sind schwache Säuren, u. zw. meistens glucosidische Kondensationsprodukte von Phenolen und Phenolcarbonsäuren, namentlich der Gallussäure, welche durch Alkalien oder hydrolytische Fermente daraus abgespalten werden kann. Die Gallussäure gibt zwar auch die erwähnte Tintenreaktion mit Eisenoxydsalzen, fällt aber weder Eiweiß noch Leim und hat daher keine adstringierende Wirkung.

Acidum tannicum.

Die gelblich gefärbte, pulverige Gerbsäure, Acidum tannicum, wird aus den Gallae Halepenses, den durch den Stich der Gallwespe entstandenen Eichengalläpfeln gewonnen. Sie ist in reinem Zustande eine Pentadigalloylglucose, wie eine solche von *E. Fischer* synthetisch dargestellt worden ist[1]. Ihr Geschmack ist zusammenziehend. Sie übt in der oben beschriebenen Weise eine adstringierende, unter Umständen auch oberflächlich ätzende Wirkung aus und kann bei allen zugänglichen Schleimhäuten oder granulierenden Flächen, bei Erkrankungen der Mundhöhle, z. B. als Gurgel- oder Pinselwasser in $1/2$—1%igen Lösungen benutzt werden. Zur inneren Anwendung bei der Behandlung von Darmkatarrh eignet sie sich nicht gut, weil sie die Magen- und Duodenalschleimhaut adstringiert und somit Appetit und Verdauung stört, und weil sie im Dünndarm unter hydrolytischer Spaltung resorbiert wird und deshalb nicht weit genug in den Darm hinabgelangt.

Die resorbierte Gallussäure wird zum allergrößten Teil verbrannt, zu einem kleinen Teil erscheint sie frei oder als gepaarte Schwefelsäure im Harn (*Mörner*[2]).

---

[1] *E. Fischer* u. *K. Freudenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1912, S. 915, und *E. Fischer*, ebenda 1913, S. 3253.

[2] *Mörner*, Zeitschr. f. phys. Chem. 1892, Bd. 16, S. 255, und ferner *Rost*. Sitzungsber. Ges. Bef. d. ges. Naturw. Marburg, März 1898.

Gerbsäure als solche, d. h. als Alkalitannat, geht nicht in den Harn über. Dies folgt u. a. daraus, daß jeder eiweißfreie Harn vom Menschen, ob sauer oder alkalisch, mit Gerbsäure schon im Verhältnis von 1:100.000 einen unlöslichen Niederschlag gibt; derselbe Niederschlag wird aber durch Gerbsäurezusatz auch in dem klaren Harn erzeugt, der nach vorgängigem Genuß von Tannaten entleert worden ist[1]. Die Gerbsäure wird danach wahrscheinlich schon bei der Resorption durch die Darmzellen vollständig in gallussaures Alkali verwandelt, welches kein Adstringens mehr ist; eine adstringierende oder styptische Fernwirkung der Gerbsäure auf Lunge, Niere etc. ist deshalb nicht anzunehmen.

Keine Fernwirkung.

Soll die Gerbsäure bis in den unteren Darmabschnitt gelangen, so verwendet man gerbstoffhaltige Drogen, in denen sie von Cellulose, Gummischleim oder anderen einhüllenden Stoffen umschlossen und so vor der zu raschen Lösung und Resorption geschützt ist, z. B. Catechu, ein Extrakt aus Acacia catechu, Kino, den erhärteten Rindensaft von Pterocarpus Marsupium, Radix Ratanhiae von Krameria triandra im Dekokt oder Extrakt, Lignum Campechianum und von einheimischen Drogen außer Cortex Quercus, Fol. Juglandis, namentlich die an wirksamem Gerbstoff sehr reiche Rad. Geranii von Geranium macul. u. a. Arten, Rad. Bistortae von Polygonum bistorta, Rad. Tormentillae von Pontentilla tormentilla[2].

Gerbsäurehaltige Drogen,

Für die Bewertung der adstringierenden bzw. gerbenden Stärke hat sich nach *Kobert*[3] die leicht und genau bestimmbare Stärke der Agglutination von Hammelblutkörpern durch die Drogenextrakte erwiesen. Diese biologische Methode ist der chemischen Bestimmung des Rohgerbstoffgehaltes vorzuziehen, weil dieser der adstringierenden Stärke nicht proportional ist.

In manchen Drogen, die ganz anderen Zwecken dienen sollen, macht sich ihr bedeutender Gerbstoffgehalt in störender Weise geltend; so in den Chinarinden und in der Granatwurzelrinde. Die Ipecacuanhawurzel, die wir als Emeticum schon kennen gelernt haben, enthält ebenfalls reichlich Gerbsäure.

Weit sicherer und vollkommener wird der Zweck aber erreicht mit synthetisch hergestellten Verbindungen der Gerbsäure, in denen sie versteckt ist, als geschmackloses Pulver weder die Mund- noch die Magenschleimhaut angreift und erst im alkalischen Darmsaft allmählich gelöst und in wirksamer Form freigemacht wird. Derartige Verbindungen sind das Tannalbin, ein Tanninalbuminat mit ca. 50% Gerbsäuregehalt, das durch Erhitzen auf 110—120° gegen Pepsinverdauung fest gemacht worden ist (*Gottlieb*[4]); es wird vom Pankreassaft langsam gespalten und erstreckt seine Wirkung bis in die tieferen Darmabschnitte; Dosen 1—2 *g* mehrmals täglich; ferner das Tannigen: Acetylester der Gerbsäure, gelblichgraues, in neutralen und sauren Flüssigkeiten unlösliches, kaum säuerlich schmeckendes Pulver, ca. 85% Tannin enthaltend; es löst sich in schwachen Alkalien (Carbonaten, Boraxlösung etc.) und fällt in dieser Lösung Albuminate und Leim. Es gelangt bei größeren Dosen (von $1/2$—4 *g*) bis in das Rectum, wo sich teils unverändertes Tannigen, teils (beim Menschen) Gerbsäure nachweisen läßt (*H. Meyer* und *F. Müller*; *Rost*[5]). Ähnliche Präparate sind das Tannocol,

Tannalbin.

Tannigen.

---

[1] Vgl. *Rost*, l. c.

[2] *R. Wasicky*, Pharm. Post, Wien 1917.

[3] *R. Kobert*, Ber. d. D. pharm. Ges. 1914, Bd. 24 und in *Abderhaldens* Handb. d. biochem. Arb. Meth. 1919, Bd. 9.

[4] *Gottlieb*, D. med. Woch. 1896, Nr. 11.

[5] *H. Meyer* und *F. Müller*, D. med. Woch. 1894, Nr. 31; *Rost*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 346.

eine Gerbsäureleimverbindung mit etwa 45% Tanningehalt, und das Tannoform, Kondensationsprodukt von Tannin mit Formaldehyd.

Cotoin. Im Anschlusse an diese Adstringentien der Tanninreihe mag noch die Cortex Coto, eine aus Bolivien stammende Rinde, erwähnt werden, deren Dekokt als wirksames Heilmittel bei Diarrhöen, namentlich in Italien Verwendung findet. Der wirksame Bestandteil dieser Rinde, Cotoin, ist kein Gerbstoff, sondern der Methyläther des Trioxybenzophenons, ein scharf reizender Stoff, über dessen Wirkung auf die Darmschleimhaut wir noch wenig unterrichtet sind; es wird zu 5—50 *mg* verordnet[1].

Metallsalze. Von den adstringierenden Metallsalzen eignen sich für die Behandlung der Magen- und Darmschleimhaut nur solche, welche weder Brechen erregen (Cu, Zn u. a.) noch auch leicht Ätzungen der Schleimhaut hervorrufen. Dem entspricht in erster Linie das in Wasser unlösliche Bismutum subnitricum, Magisterium Bismuti, basisch salpetersaures Wismutoxyd (0·2—1·0 *g* mehrmals täglich). *Bismutum subnitricum.* Es bildet auf der Schleimhaut einen fest anhaftenden Überzug, der verdichtend, schützend und sekretionsbeschränkend wirkt. Falls die Schleimhaut nicht ihres Epithels beraubt ist, wird das Bismutum subnitricum nicht resorbiert, so daß beliebig große Mengen des Pulvers ohne Gefahr der Metallvergiftung gegeben werden können. Dies geschieht jetzt übrigens oft nur zu dem Zwecke, den Darm und seine Bewegungen bei der Röntgendurchleuchtung undurchsichtig zu machen.

Gefahr der Nitrit-vergiftung. Dabei droht jedoch eine andere Gefahr, nämlich bei abnorm starken Gärungsvorgängen im Dickdarm die Reduktion des Nitrats zu Nitrit und damit die Resorption von salpetrigsauren Alkalien. Nitrite sind aber heftige Blutgifte und können schon in sehr kleinen Mengen den Tod herbeiführen; deshalb ist es zweckmäßiger, das basische Wismutsulfat oder Chlorid zu verwenden.

Die gleiche Blutvergiftung erleidet das Vieh und Rotwild, wenn es von dem auf die Felder gestreuten Chilisalpeter reichlich genießt. Wird das salpetersaure Natron nicht rasch resorbiert, sondern bleibt es längere Zeit im Magen, so wird es reduziert und wird zum tödlichen Gift[2].

Im Dickdarm bindet das Magisterium Bismuti den vorhandenen Schwefelwasserstoff unter Bildung von tiefschwarzem Schwefelwismut; dadurch wird einer der wirksamen Reize für die Darmperistaltik entfernt und somit die Peristaltik eingeschränkt[3].

Andere basische und ebenfalls unlösliche Bi-Verbindungen sind das Bismutum subgallicum und das Bismutum subsalicylicum; ersteres auch unter dem Namen Dermatol im Handel. Anwendung wie bei Bismutum subnitricum.

In Wasser löslich und daher nur in geringer, nicht ätzender Konzentration anzuwenden ist das Plumbum aceticum, der Bleizucker (0·1! pro dosi, 0·3! pro die); es wirkt stark adstringierend und nament- *Plumbum aceticum.*

---

[1]) Nach *Albertoni* (Arch. f. exp. P. und Ph. 1883, Bd. 17) bewirkt Cotoin eine heilsame Hyperämie des Darmes; nach *Impens* (Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 38) eine Schwächung des Tonus und der Peristaltik. Über Giftigkeit und Resorption von Cotoin: *Jodlbauer* u. *Kurz*, Bioch. Z. 1906, Bd. 74. — Fortoin, ein Formaldehyd-Cotoin, ist geschmacklos, in Gaben von 0·2 von gleicher Wirkung wie Cotoin: *Overlach*, Centralbl. f. inn. Med., 1900.

[2] Vgl. *Böhme*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 441; *E. Meyer*, Münchner med. Woch. 1908, Nr. 36; *Hoffmann* und *Bennecke*, Wismutvergiftung eines Kindes. Münchner med. Woch. 1906, 53.

[3] Vgl. *A. v. Bokay*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 209.

lich anämisierend, wird aber langsam resorbiert und führt daher bei längerem Gebrauch zur Bleivergiftung. Es ist für den inneren Gebrauch ganz entbehrlich. Dasselbe gilt auch vom Alaun, Alumen; dies ist zwar ein gutes Adstringens, führt auch keine resorptive Vergiftung herbei, wohl aber schon in kleinen Mengen leicht Erbrechen und Magenreizung.

Argentum nitricum. Argentum nitricum, Silbernitrat, ist ebenfalls als Adstringens für die Magenschleimhaut und auch für den Darm viel gebraucht worden. Ein großer Teil wird im Magen in das in salzsäurehaltigem Wasser unlösliche, in Chloralkalien etwas lösliche Chlorsilber übergeführt und somit wahrscheinlich ganz unwirksam. In die tieferen Teile des Darmes gelangt das Argentum nitricum keinesfalls in wirksamer Form, da es durch die organischen Stoffe des Magendarminhalts bald zu metallischem Silber reduziert wird. Ein kleiner Teil wird vermutlich als Albuminat resorbiert, durch die Lymphbahnen im Körper verbreitet und als reduziertes Metall in der Grundsubstanz der verschiedensten Gewebe abgelagert[1]. Dadurch werden die Organe, beim Menschen namentlich die Haut, schiefergrau gefärbt, ein im übrigen harmloser Zustand, der als Argyrie bezeichnet wird.

Kalkwasser. Calciumhydroxyd, in Wasser zu ca. 0·15% gelöst als Aqua Calcis, verbindet sich mit Fettsäuren zu unlöslichen Seifen und verdichtet so die lipoiden Bestandteile und Kittsubstanzen der Gewebe, wozu die mechanisch deckende Wirkung des sich bildenden Calciumcarbonats kommen mag. Die geringe Konzentration des Kalkwassers schließt alle Ätzung aus, seine alkalische Natur befähigt es, das zähe, der entzündeten Schleimhaut anhaftende Mucin zu lösen und dadurch reinigend zu wirken[2], sowie auch schädigende Säuren — wie bei dem sauren Darmkatarrh der Brustkinder — zu neutralisieren[3]. Übrigens beruht die Obstipation durch Kalkwasser oder kalkhaltige Brunnen wahrscheinlich auch zum Teile in der resorptiven Wirkung der Kalksalze auf das vegetative Nervensystem, dessen Erregbarkeit — und auf die Gefäßcapillaren, deren Durchlässigkeit sie mindern[4] und somit in der unmittelbaren Hemmung der Entzündungsvorgänge im Darme (vgl. S. 560); denn auch neutrale Ca-Salze, wie Chlorcalcium (innerlich in 5%, im Einlauf in 1—2% Lösung) sind entsprechend wirksam[5].

---

[1] Vgl. *Fraschetti*, *Moleschotts* Unters. 1895, Bd. 15, S. 143.

[2] Vgl. *Harnack*, Berliner klin. Wochenschr. 1888, Nr. 18, und 1889, Nr. 26.

[3] *Raudnitz*, Prager med. Wochenschr. 1893, Nr. 29.

[4] *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214; *Chiari* u. *Januschke*, ibid. 1912, Bd. 65, S. 120.

[5] *H. Leo*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 23.

Pharmakologie der Genitalorgane.

Ähnlich dem Verdauungskanal und seinen Drüsen stehen die Genitalorgane mit ihren Drüsen und glatten Muskeln teils unter dem Einfluß mannigfacher nervöser Reflexe, teils unter der Einwirkung specifischer, auf dem Blutwege ihnen zugeführter Reizstoffe. Während man früher die Ursache für den Zusammenhang der verschiedenen Funktionen der Genitalorgane untereinander und mit zahlreichen anderen Tätigkeiten des Organismus ausschließlich im Nervensystem suchte, ist es jetzt erwiesen, daß der Einfluß der Genitalorgane auf Entwicklung und Funktion entfernter Gewebe vornehmlich auf chemischer Korrelation, auf der Wirkung innerer Sekrete beruht[1].

Nervöse und chemische Korrelation

So ist die Abhängigkeit der Entwicklung des übrigen Genitalapparates von den Keimdrüsen bekannt. Bei Menschen und Tieren, die in der Jugend kastriert wurden, bleibt die Entwicklung der Prostata, der Samenblasen etc. zurück; aus Tierversuchen (*Hegar, Kehrer*[2]) weiß man, daß der Uterus und die Tuben rudimentär bleiben, wenn man an neugeborenen oder jugendlichen Individuen die Ovarien entfernt hat; durch Transplantation der exstirpierten Eierstöcke unter die Haut konnte *Halban*[3] normale Genitalentwicklung erreichen. Auch der Zusammenhang zwischen den periodischen Veränderungen der Uterusschleimhaut und den sie begleitenden Schwankungen zahlreicher Körperfunktionen mit der periodischen Ovulation beruht jedenfalls zum Teil auf der Wirkung chemischer Stoffe, die beim Heranreifen des Eies entstehen[4]. Auch sah *Knauer*[5], daß an anderen Stellen der Bauchhöhle eingeheilte Eierstöcke bei Tieren Brunst hervorrufen können.

der einzelnen Abschnitte.

Die Keimdrüsen produzieren also chemische Substanzen, welche die übrigen Teile des Genitalapparates und zahlreiche andere Körperfunktionen beeinflussen. Das specifische Gewebe ist der Zerstörung durch die chemisch wirksamen Röntgen- und Radiumstrahlen besonders leicht zugänglich; die Bestrahlung führt daher zu Atrophie der Hoden sowie zur Atrophie der Ovarien und dadurch zu allen indirekten Folgen des Ausfalls der Ovarialfunktion. Die Bestrahlung der Ovarien findet zu diesem Zweck in der praktischen Medizin Anwendung. Der Follikelapparat der Ovarien scheint auch gegenüber circulierenden Giften besonders empfindlich zu sein, so daß man z. B. durch Injektionen von Cholin (*v. Hippel* und *Pagenstecher*[6]) Sterilität und Rückbildung der Gravidität bei Tieren erreichen kann.

Einfluß der Ovarialfunktion.

Das mehr oder weniger plötzliche Erlöschen der von den Ovarien ausgehenden Einflüsse ist die Ursache von Ausfallerscheinungen, die

---

[1] Vgl. dazu das Referat von *Seitz*, Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gynäkologie 1913, S. 213.
[2] Vgl. *Hegar*, Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkol. 1903, Bd. 7, S. 201.
[3] *Halban*, Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol. 1901, Bd. 12, S. 496.
[4] Vgl. darüber *Schickele*, Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol. 1914, Bd. 39, S. 290.
[5] *Knauer*, Arch. f. Gynäkologie 1900, Bd. 60, S. 322.
[6] *v. Hippel* u. *Pagenstecher*, Münchner med. Woch. 1907, Nr. 10.

nach operativer Entfernung der Eierstöcke sowie im Klimakterium zu mannigfachen Beschwerden führen. Nach Beobachtungen von *Chrobak*[1], *Landau*[2] können sie durch interne Verabreichung von Ovarialsubstanz günstig beeinflußt werden.

Einfluß der Keimdrüsen auf entfernte Organe.

Wie die einzelnen Teile des Genitalapparates selbst, werden auch entferntere, mit der Fortpflanzung im Zusammenhang stehende Funktionen durch die inneren Sekrete der Keimdrüsen beeinflußt. Dies beweisen z. B. die Versuche von *Nußbaum*[3] für die beim braunen Landfrosche zur Zeit der Brunstperiode entstehenden Hypertrophien der Daumenschwielen und gewisser Vorderarmmuskeln: während die Hypertrophie am kastrierten Froschmännchen sonst ausbleibt, tritt sie in normaler Weise ein, wenn Hodenstückchen in den dorsalen Lymphsack eingebracht und dort allmählich resorbiert werden.

Auch die Tätigkeit der die Sexualfunktionen regelnden Nervencentren wird durch innere Sekrete beherrscht. *Steinach*[4] sah den Umklammerungsreflex, der nach der Kastration von Froschmännchen verschwindet, 12—24 Stunden nach der Injektion von Hodensubstanz wieder eintreten und einige Tage lang bestehen, solange die wirksamen Substanzen noch einwirken. Diese sind, wie *Steinach* nachwies, ein inneres Sekret des Hodenzwischengewebes, nicht des spermatogenen. Doch scheinen sich — an höheren Tieren — auch Prostata und Samenblasen an der Bildung wirksamer Stoffe zu beteiligen. Ja, auch die inneren Sekrete der Schilddrüse und der Hypophyse beeinflussen die Entwicklung und Funktion der Genitalorgane[5].

Auch die volle Ausbildung aller weiter entfernten sekundären Geschlechtsmerkmale (Knochenwachstum, Behaarung, Stimme u. s. w.) steht unter dem Einfluß der Hormone jener besonderen „Pubertätsdrüsenzellen" der Keimdrüsen (*E. Steinach*[6]).

Die Untersuchungen von *Steinach* haben erwiesen, daß die innere Sekretion der Keimdrüsen die Entwicklung der andersgeschlechtlichen Anlage hemmt. Deshalb kommt im Transplantationsversuch (Ratten, Meerschweinchen) ein Erfolg nur zu stande, wenn man die weibliche Keimdrüse in ein vorher kastriertes Männchen, die männliche in ein vorher kastriertes Weibchen überpflanzt; in normalen Tieren hindert der „Antagonismus der Sexualhormone" die Einheilung, wie auch das überwiegende Hormon in der Norm die Entwicklung der andersgeschlechtlichen Anlage verhindert. Nach gelungener Überpflanzung „feminieren" die geschlechtsspecifischen Wirkungen der weiblichen Keimdrüse das vorher kastrierte Männchen, die der männlichen Keimdrüse „maskulieren" das kastrierte Weibchen sowohl in körperlicher als in psychischer Beziehung. Die weibliche Keimdrüse hemmt das Wachstum bestimmter Knochen, die männliche regt es an: die weibliche hemmt das Wachstum der Rute des feminierten Männchens, und Behaarung, Entwicklung der Brustdrüsen etc. werden von den überpflanzten Keimdrüsen in specifischer Weise beeinflußt.

Soweit die Wirkung dieser inneren Sekrete auf entfernte Funktionen sichergestellt ist, wird sie an anderen Orten Erwähnung finden.

---

[1] *Chrobak*, Zentralbl. f. Gynäkologie 1896, Bd. 20.

[2] *M. Landau*, Berliner klin. Woch. 1896.

[3] *Nußbaum*, *Pflügers* Arch. f. Physiologie 1909, Bd. 129, S. 110.

[4] *E. Steinach*, Exp. Studien z. Genese u. Geschlechtsdifferenzierung. Jena 1912.

[5] Vgl. *L. R. Müller* und *Dahl*, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1912, Bd. 107, S. 113.

[6] *E. Steinach*, Centralbl. f. Physiologie 1910, Bd. 24, Nr. 13; 1911, Bd. 25, Nr. 17; 1913, Bd. 27, Nr. 13, sowie *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 144, S. 71 und *Steinach* und *Holzknecht*, Arch. f. Entwicklungsmechanik 1916, Bd. 47, S. 490.

Im allgemeinen sind wir aber weit davon entfernt, die inneren Sekrete der Genitalorgane und ihre wirksamen Substanzen zu kennen. Deshalb ist auch ihre therapeutische Verwendung in klarer Indikation eine äußerst beschränkte.

Centren für die Erektion. Zu den in der Pubertät manifest werdenden sekundären Geschlechtsmerkmalen, die mit der inneren Sekretion der Keimdrüsen zusammenhängen, gehört auch die Ausbildung der specifischen Empfindlichkeit gewisser niederer Centren des Nervensystems, die mit dem Fortpflanzungsgeschäfte im Zusammenhang stehen. Die komplizierten Reflexe, z. B. die zur Erektion führen, sind in erster Linie von psychischen Vorgängen abhängig. Sie können von der Großhirnrinde aus sowohl befördert als gehemmt werden, anderseits werden sie von peripheren Reizen ausgelöst.

Das Centrum liegt im unteren Sakralmark. Rein reflektorisch wird es durch sensible Reize, die das äußere Genitale treffen, auf der Bahn des Nerv. pudendus communis erregt, um zentrifugal durch die Nerv. erigentes auf die glatte Muskulatur und die Gefäße des Penis zu wirken [1]. Wahrscheinlich wird dieses sakrale Erektionscentrum auch von dem Füllungszustand der Harnblase und von den Samenblasen aus reflektorisch beeinflußt. Dem parasympathischen Erektionscentrum ist ein sympathisches im Lumbalmark antagonistisch, das die Vasoconstrictoren der Genitalien innerviert. Läßt der Tonus des lumbalen Abschnittes des Rückenmarks nach, so steigt der im sakralen Teile und dadurch im Erektionscentrum.

Yohimbin Die Erregbarkeit des im Lendenmark gelegenen Reflexcentrums scheint durch das Yohimbin[2], ein Alkaloid aus der westafrikanischen Yohimberinde, erhöht zu werden, u. zw. schon in Gaben, welche die Reflexerregbarkeit anderer Centren des Sakralmarks (Patellarreflexe) noch unbeeinflußt lassen (*Fr. Müller*[3]). Gleichzeitig bewirkt dieses Mittel eine periphere in der Gefäßwand selbst angreifende Erweiterung in verschiedenen Gefäßgebieten, insbesondere auch eine Erweiterung der Penisgefäße (vgl. S. 321). Die aus der Vena dorsalis penis ausströmende Blutmenge nimmt zu (*Fr. Müller*, a. a. O.). Durch lokale Gefäßerweiterung dürften auch andere sog. Aphrodisiaca den Eintritt der Erektion begünstigen; auf einer mit Vasodilatation einhergehenden sensiblen Reizung der Schleimhäute des Urogenitaltraktes beruht z. B. die Wirkung der Canthariden und anderer Stoffe, die bei ihrer Ausscheidung durch den Harn einen Entzündungsreiz setzen.

Brustdrüsen. In nächster nervöser sowie chemischer Korrelation zum Genitalapparate steht die Funktion der Brustdrüsen. Ihr Wachstum beim weiblichen Geschlechte tritt in der Zeit der Pubertät, zweifellos unter dem Einfluß der Keimdrüsen auf[4].

Tierversuche zeigen, daß die Entwicklung der Drüsen nach Exstirpation der Ovarien an jugendlichen Tieren zurückbleibt, nach gelungener Transplantation

[1] Vgl. *L. R. Müller*, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, Bd. 21 und Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1912, Bd. 107, S. 113.

[2] Nach *Fourneau* soll Yohimbin chemisch identisch mit Quebrachin sein. Ref. Chem. C.-Bl. 1914, Bd. 1, S. 986. Pharmakologisch aber sind die Quebrachoalkaloide vom Yohimbin ganz und gar verschieden. Vgl. *Cow*, The J. of Pharm. and Ther. 1914, Vol. V, Nr. 4.

[3] *Fr. Müller*, Arch. intern. de pharm. et de thér. 1907, Bd. 17, S. 81.

[4] Vgl. dazu *Halban*, Arch. f. Gynäkologie 1905, Bd. 75, S. 353.

aber in normaler Weise vor sich geht (*Foges, Kramer*[1]). Auch die Veränderungen der Mamma in der Schwangerschaft treten unabhängig von nervösen Verbindungen der Drüse auf, da *Ribbert*[2] auch nach erfolgreicher Transplantation Wachstum der Drüse beim trächtigen Meerschweinchen und Sekretion der eingepflanzten Brustdrüse nach dem Wurf beobachten konnte. Der wirksame, das Wachstum specifisch anregende Reizstoff wird nach *Starling* und *Claypon*[3] durch den Übergang von Stoffwechselprodukten aus Teilen des Eies geliefert, da die Injektion von Fötusextrakten auch bei jungfräulichen Tieren die Drüsenhypertrophie hervorruft, während *Schickele*[4] die Ursprungsstätte solcher Reizstoffe im Ovarium, resp. im Corpus luteum und in anderen innersekretorischen Organen vermutet. Für die Wirksamkeit von Extrakten des Corpus luteum sprechen neuere Versuche von *Ott* u. *Scott*[5].

Lactagoge Stoffe.

Wie die Entwicklung der Brustdrüse wird auch der Eintritt der Milchsekretion nach der Geburt durch chemische Reizstoffe reguliert. Dabei scheint der Wegfall eines hemmenden Einflusses mitzuwirken, der von den wachstumsfördernden Fötalstoffen ausging (*D'Errico*[6]); in jüngster Zeit ist aber auch der Nachweis von lactagogen Stoffen in Placentarextrakten geglückt, durch deren intravenöse Injektion die Milchsekretion bei Ziegen gesteigert werden kann (*Basch, Lederer* u. *Pribram*[6]). Auch Hypophysenextrakte sollen lactagog wirken[7].

Im übrigen wird die Milchsekretion von zahlreichen nervösen Einflüssen beherrscht und ist von mannigfachen Reflexen (Genitalreflexen, Saugreiz) abhängig. Dennoch muß die Innervation der Milchdrüse von der anderer wahrer Drüsen durchaus verschieden sein, da z. B. das typische Drüsengift Pilocarpin auf die Milchdrüse nicht einwirkt (*Hammerbacher*[8]). Die Milchsekretion ist zwar im allgemeinen von dem Ernährungszustande abhängig, kann aber keineswegs durch Zufuhr bestimmter Nahrungsstoffe beeinflußt werden. Auch eine pharmakologische Beeinflussung ist nicht sichergestellt, wahre medikamentöse Lactagoga gibt es nicht; dagegen soll die Milchsekretion durch Jodkalium deutlich eingeschränkt werden.

Der Übergang vieler Fremdsubstanzen in die Milch ist sichergestellt. In der Frauenmilch konnten Jod und Brom, Salicylsäure und Antipyrin, ferner Arsen und Quecksilber nach der Zuführung dieser Medikamente nachgewiesen werden[9]. Der Übergang von Alkohol sowie von Morphin und Atropin ist im Tierexperimente festgestellt worden. Auch Scopolamin läßt sich z. B. nach Injektion an der Mutter in der Milch der ersten Tage nachweisen (*Holzbach*[10]). Der Übergang der

---

[1] *Foges,* Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 233; *Kramer,* Münchner med. Woch. 1906, Nr. 39, und 1909, Nr. 30.

[2] *Ribbert,* Fortschritte der Medizin 1898, Bd. 7.

[3] *Starling* u. *Claypon,* Proc. of the R. S. o. c. 1905, S. 505, und Ergebnisse der Physiologie 1906, S. 6—64; vgl. auch *Foa,* Arch. di Fisiol. 1909, Bd. 5, sowie *Biedl,* Innere Sekretion 1910, S. 343.

[4] *Schickele.* Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 38 und Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1913, Bd. 74.

[5] *Is. Ott* u. *Scott,* Proc. Soc. f. experim. Biology and Med. New York 1914, Bd. 12, Nr. 2.

[6] *D'Errico,* La Pediatria 1910, Nr. 4; *Basch,* Monatsh. f. Kinderheilkunde 1909, Bd. 8, und *Lederer* u. *Pribram, Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 531. *Schäfer* u. *Mackenzie,* Proc. Royal Soc. 1911, Bd. 84, 16, und Quart. Journ. of exp. Physiol. 1911, Bd. 4, 305.

[7] *R. L. Hill* u. *Sutherland Simpson,* Proc. Soc. f. experim. Biology and Med. 1914, Bd. 12, Nr. 30; *Pal,* Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 34.

[8] *Hammerbacher, Pflügers* Arch. 1884, Bd. 33, S. 228.

[9] *Bucura,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 398.

[10] *Holzbach,* Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 25.

Fremdsubstanzen ist meist nur geringfügig. Bei der großen Empfindlichkeit des Kindesalters für z. B. Morphin ist aber auch ein geringer Giftgehalt der Milch von Bedeutung.

Für die Übertragung von Schutzstoffen auf den Säugling ist die von *Ehrlich*[1] nachgewiesene Ausscheidung von Antitoxinen mit der Milch wichtig.

Die Uterusbewegungen

Während für die Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute des Genitaltraktes die gleichen pharmakologischen Gesichtspunkte gelten wie für die anderer Schleimhäute (vgl. Pharmakologie der Entzündungsvorgänge, S. 544 und Desinfektion von Schleimhäuten, S. 574) beansprucht die Pharmakologie der Uterusbewegungen eine besondere Betrachtung.

Ähnlich wie der Darm kann der Uterus sowohl im lebenden als auch im überlebenden Zustande Pendelbewegungen und peristaltische Contractionen zeigen, die in mehr oder weniger regelmäßigem Rhythmus ablaufen. Diese Bewegungen lassen sich auch am künstlich durchbluteten Uterus (*Kurdinowski*[2]) sowie auch an dem in sauerstoffgesättigter *Ringer*scher Lösung überlebend erhaltenen Organe (*Kehrer*[3]) stundenlang beobachten. Der Uterus trägt demnach die Bedingungen seiner automatischen Contractionen in sich selbst. Sein Bewegungstypus ist je nach dem Zustande des Organs verschieden. Die Contractionen sind in der ersten Zeit der Schwangerschaft am lebhaftesten, beim trächtigen Organ erfolgen sie langsamer und sind durch längere Ruhepausen getrennt, laufen aber desto ausgiebiger ab.

Innervation

Wie die Bewegungen anderer glattmuskeliger Organe werden auch die des Uterus vom Centralnervensystem aus reguliert. Der Uterus erhält fördernde und hemmende Impulse vom Centralnervensystem. Dieselben verlaufen in sympathischen und wahrscheinlich auch in autonom-sakralen Nerven. Der N. pelvicus (erigens), dessen Fasern aus der zweiten bis vierten Sakralwurzel stammen, versorgt Rectum, Anus, Blase und die äußeren Genitalorgane und wahrscheinlich auch den Uterus mit autonom-sakralen Fasern. Der N. hypogastricus, der vom Ganglion mesentericum inferius ausgeht, und der N. spermaticus vom Ganglion spermaticum gehören dem sympathischen System im engeren Sinne an. Eine peripher gelegene Ganglienstation stellt das Ganglion uterinum (*Frankenhäuser*sches Ganglion) in der Nähe der Cervix uteri dar. Über den Einfluß dieser verschiedenen Nerven auf den Uterus herrscht noch große Unklarheit, da die komplizierte anatomische Anordnung und das verschiedene Verhalten der einzelnen Tierarten die Übersicht erschweren.

Sympathicusreizung und Adrenalin.

Nach den Untersuchungen von *Langley* u. *Anderson*[4] überwiegen bei Reizung des N. hypogastricus an der Katze anfänglich die hemmenden Fasern, während derselbe beim Kaninchen von vornherein Erregung auslöst. Ganz analog der Reizung dieser sympathischen Fasern wirkt Adrenalin auf den Uterus; an der Katze tritt zuerst Hemmung, dann erst Erregung ein, während das Adrenalin am Kaninchenuterus sofort erregend wirkt. Außerdem führt der Hypogastricus vasoconstrictorische Fasern für die Uterusgefäße.

---

[1] *Ehrlich*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, Bd. 12.

[2] *Kurdinowski*, *Engelmanns* Arch. f. Physiol. Suppl. 1904, S. 323.

[3] *Kehrer*, Arch. f. Gyn., Bd. 81, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58. S. 366.

[4] *Langley* u. *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19, S. 122.

Autonome Nerven

Ungewisser noch ist die Wirkung des N. pelvicus aut den Uterus. Er führt erweiternde Fasern für die Uterusgefäße (*v. Basch* u. *Hofmann*[1]); die Reizung der Nervenstämme ruft Uterusbewegung hervor (*Röhrig, F. Kehrer*[2]). Nach *Langley* u. *Anderson* soll diese Wirkung des Nervenstammes aber nur auf Vermischung mit Hypogastricusfasern im Becken beruhen. Die toxikologischen Befunde sprechen indes dafür, daß der Uterus durch den N. pelvicus auch motorische Fasern erhält, die tatsächlich aus dem sakral-autonomen System stammen. Denn jene Gruppe von Giften, welche im allgemeinen an den Endigungen des parasympathischen Systems angreifen, zeigt eine deutliche Wirkung. So rufen Pilocarpin und Physostigmin starke, bis zum Tetanus führende Erregung des Uterus hervor, Atropin bewirkt, wie am Darm, in kleinen Gaben Erregung, in großen Gaben Stillstand der Uterusbewegungen (*E. Kehrer*[3]).

und Gifte für die autonomen Nervenendigungen.

Reaktionsänderung des graviden Uterus:

Die Wirkung des Nicotins ist bei den einzelnen Tierarten sowie im trächtigen und nichtträchtigen Zustand des Organs eine verschiedene. An der nichtträchtigen Katze erfolgt zuerst Hemmung und dann erst Erregung, bei dem trächtigen Tiere dagegen sofortige Erregung. Die gleiche Verschiedenheit in der Wirkung auf den trächtigen und nichtträchtigen Katzenuterus zeigt sich auch beim Adrenalin[4]. Die Reaktionsänderung des Uterus diesen Giften gegenüber steht in Übereinstimmung mit den verschiedenen Effekten des Sympathicus im nichtträchtigen und trächtigen Zustand. Denn am Uterus der Katze fanden *Langley* und *Anderson* sowie *Dale*[5] beim nichtträchtigen Tier Hemmung durch Hypogastricusreizung, bei trächtigen aber sofortige Erregung. Der Uterus des Kaninchens gerät durch Adrenalin stets in Contraction[6]. Bei allen Tierarten scheint das Organ im graviden Zustande erregenden Einflüssen leichter zugänglich zu sein (*Cushny*[7]). Dies stimmt auch mit klinischen Erfahrungen überein.

Hypophysenextrakt.

Seit den Untersuchungen von *v. Frankl-Hochwart* und *A. Fröhlich*[8] weiß man, daß auch das Extrakt aus dem Infundibularteil der Hypophyse, das Pituitrin oder Hypophysin den Uterus insbesondere gravider oder lactierender Kaninchen zu maximaler Contraction erregt und für die ihm zufließenden Nervenimpulse erregbarer macht. Atropin beseitigt diese Erregung nicht, zum Unterschiede vom Pilocarpin, dessen erregende Wirkung schon durch kleinste Atropingaben antagonistisch beeinflußt wird (*Fühner*[9]).

[1] *v. Basch* u. *Hofmann*, Wiener med. Jahrbücher. 1877, S. 465.

[2] *Röhrig, Virchows* Arch. 1879, Bd. 76, S. 1, und *F. Kehrer*, Beiträge zur vergleich. u. experim. Geburtskunde. Gießen 1864.

[3] *E. Kehrer*, l. c.

[4] Vgl. *Dale*, Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 163, u. *Kehrer*, a. a. O.

[5] *Langley* u. *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19, u. *Dale*, a. a. O.

[6] Der Uterus des Meerschweinchens wird nur in situ durch Adrenalin zur Contraction gebracht, während das isolierte Organ auf Adrenalinzusatz erschlafft (*Sugimoto*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 27).

[7] *Cushny*, Journ. of Physiology 1906, Bd. 35, S. 1.

[8] *v. Frankl-Hochwart* u. *A. Fröhlich*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27, und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 347.

[9] *Fühner*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 76, S. 232, und *Sugimoto*, a. a. O. Über das Hypophysin, vgl. auch *Fühner*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 11; Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1913, Bd. 1, S. 397; Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 6. Es enthält nach *Abel* u. *Macht* Histamin: Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1919, Bd. 14.

Das Pilocarpin ist auch als Wehenmittel angewandt worden[1]. Von toxikologischem Interesse ist die erregende Uteruswirkung des Nicotins wegen seiner mißbräuchlichen Anwendung in Tabakaufgüssen zur Fruchtabtreibung. Im übrigen wirken sehr zahlreiche Gifte auf die Nervenendapparate des Uterus ein. So hat auch die erregende Uteruswirkung des Chinins, das neuerdings als Wehenbeförderungsmittel empfohlen wird, einen peripheren Angriffspunkt, da seine Wirkung am überlebenden Organ eintritt (*Kurdinowski, Kehrer, Sugimoto*[2]). Morphin wirkt in kleinen Gaben erregend, in großen Gaben aber lähmend auf den Uterus ein (*Kehrer*, a. a. O.). Daraus erklären sich bei der Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit die Widersprüche in den klinischen Beobachtungen über die Beeinflussung des Geburtsaktes durch Morphin. In dieser Hinsicht ist es auch von Interesse, daß Scopolamin die Uterusbewegungen nicht merklich beeinflußt[3]. Erschlaffend wirkt auf den Uterus das Papaverin[4].

Pilocarpin und Nicotin. *Chinin.* *Morphin.* *Scopolamin.*

Abgesehen von diesen peripheren Einflüssen kann die Uterusbewegung auch mannigfaltig durch Giftwirkung auf das Centralnervensystem (Lendenmarkscentrum) beeinflußt werden. So steigert Anämie der Centren sowie Erstickung die Uteruscontractionen. Die Rückenmarkscentren stehen ferner in Abhängigkeit von höheren Centren, z. B. auch von der Hirnrinde, und sind von den verschiedensten Stellen, insbesondere von der Nasenschleimhaut aus[5], reflektorisch beeinflußbar. Toxikologisch ist es von Wichtigkeit, daß durch chemische Reizung der Darmschleimhaut gleichzeitig mit der Peristaltik des Darms auch Uterusbewegungen reflektorisch ausgelöst werden (*Kehrer*[6]). Die drastischen Abführmittel, z. B. Aloë, beeinflussen deshalb den Uterus nicht bloß durch vermehrten Blutandrang zu den Beckenorganen, sondern lösen auch reflektorisch durch die Darmreizung Contractionen aus, die zum Abortus führen können. Das gleiche gilt wohl auch von anderen Fruchtabtreibungsmitteln, wie z. B. von den ätherischen Ölen aus Tanacetum vulgare (Rainfarn), Thuja occidentalis (Lebensbaum) und orientalis, Taxus baccata, Juniperus Sabina, Semen Myristicae sowie von Aloin und Aloë capensis, welche sämtlich Gastroenteritis erzeugen und gleichzeitig zur Ausstoßung der Frucht führen können. Doch scheint dabei auch eine specifische Wirkung auf den Uterus in Betracht zu kommen[7]. Völlig ungeklärt ist die

Centrale Giftwirkungen. *Reflektorische Erregung*

[1] Vgl. *Brennecke*, Berl. klin. Wochenschr. 1880, S. 122; *Kleinwächter*, Arch. f. Gynäkologie 1878, Bd. 13, S. 280.

[2] *Kurdinowski*, Arch. f. Gyn. 1906, Bd. 78, S. 34, u. *E. Kehrer*, ebenda 1906, Bd. 81. *Sugimoto*, a. a. O.; vgl. auch *Zanda*, Arch. intern. de Pharmac. 1910, Bd. 20, S. 415. Dagegen *Biberfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 361, Anmerkung S. 370.

[3] *Barbour*, Journ. of Pharmacology and experim. Therap. 1916, Bd. 7, S. 547, am Uterus der Katze in situ. Am überlebenden Meerschweinchenuterus fanden *Barbour* u. *Copentraver*, ebenda, Bd. 7, S. 529, Tonussteigerung durch sehr geringe Konzentration, aber auch nach größeren Dosen von Scopolamin sowie auch von Morphin keinerlei Lähmung.

[4] Vgl. *Pohl*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50.

[5] Vgl. *Fließ*, Die Bezieh. zwischen Nase u. weibl. Geschlechtsorgan. Leipzig u. Wien 1897, u. *A. Schiff*, *Chrobaks* Festschrift. 1903. S. 374.

[6] *E. Kehrer*, Arch. f. Gyn. 1910, Bd. 90, S. 169.

[7] *Prochnow*, Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1911, Bd. 21, S. 287.

Entstehung von Uterusblutungen, Fehl- und Frühgeburten nach großen Salicylsäuregaben[1].

Mutterkorn. Praktisch kommt zur Beförderung von Uteruscontractionen das Mutterkorn in Betracht, die Hydrastis- und Cotarninpräparate sowie das Adrenalin und Pituitrin.

Vorkommen. Secale cornutum, Mutterkorn, ist das Sclerotium des Pilzes Claviceps purpurea, der an verschiedenen Gramineen eine Pilzerkrankung hervorruft. Besonders in feuchten Jahren kommt der Pilz in der Roggenblüte zur Entwicklung. Er bildet 20—40 *mm* lange und 3—4 *mm* dicke, spindelförmige, etwas gekrümmte und längsgefurchte Körper von dunkelvioletter Farbe.

Ergotismus. Das Mutterkorn hat in früheren Zeiten sehr häufig schwere Epidemien von Ergotismus veranlaßt. Aber auch in den letzten Dezennien sind trotz der leichten Nachweisbarkeit des Mutterkorns im Mehl noch in verschiedenen Kulturstaaten solche Epidemien entstanden (z. B. 1867/68 in Ostpreußen, 1894 in Nanterre in Frankreich, 1907/08 in Ungarn und eine ganze Reihe von Epidemien in Rußland). Durch Verarbeitung des Mutterkorns mit dem Getreide können bis 6—10% in Brot und Mehlspeisen gelangen; schon der Gehalt von $^1/_2$—1% soll Vergiftungen veranlassen. Die Massenerkrankungen zeigen zwei verschiedene Typen. Man unterscheidet danach eine gangränöse und eine konvulsivische Form des Ergotismus.

Ergotismus convulsivus. Das schwankende Krankheitsbild des Ergotismus spasmodicus oder convulsivus (Krampfseuche) beginnt mit dem Gefühl von Taubsein an den Fingern und Händen, das sich über den ganzen Körper verbreitet (Kriebelkrankheit!). Dann entwickeln sich Magendarmstörungen, Brechdurchfälle und endlich die typischen Krämpfe. Dieselben bestehen in anfallsweisem Auftreten sehr schmerzhafter tonischer Contractionen, die insbesondere die Flexoren der Extremitäten befallen und zu typischen Contracturen führen. Dazu kommen endlich klonische Krämpfe epileptiformen Charakters, die stundenlang andauern können. Die Contracturen bleiben dauernd bestehen und mit ihnen die Folgen schwerer Nachkrankheiten des Nervensystems (tabesähnliche Erscheinungen, Verblödung). *A. Fuchs* u. *R. Wasicky* haben im Stuhl von Tetaniekranken sowie in der Milch secalebehandelter Frauen Secalegift nachgewiesen und es sehr wahrscheinlich gemacht, daß als häufige Ursache der epidemischen Tetanie und der Säuglingstetanie die Secalevergiftung anzusprechen ist[2].

Ergotismus gangraenosus. Der Ergotismus gangraenosus (Brandseuche) beginnt oft gleichfalls mit Kriebeln und Pelzigsein in den Fingern, Erbrechen und Durchfall. Nach einigen Tagen stellen sich dann die typischen Erscheinungen der Gangrän ein. Die Haut an den befallenen peripheren Teilen verfärbt sich, wird blauschwarz, die Epidermis hebt sich an den gangränescierenden Hautstellen ab, und es kann zu trockenem Brand ganzer Zehen und Finger, mitunter auch an den Ohren und der Nase, kommen. Die Entwicklung und Abgrenzung der Gangrän geht anfangs mit sehr heftigen Schmerzen einher (Ignis sacer). Späterhin tritt vollständige Gefühllosigkeit ein.

Mutterkornwirkungen. Bei diesen Massenerkrankungen hat man sehr häufig Fehlgeburten und Frühgeburten beobachtet. So kam man schon im XVII. Jahrhundert dazu, das Mutterkorn als wehenerregendes Mittel zu gebrauchen. Durch unrichtige Anwendung geriet es bald in Mißkredit, und sein Gebrauch wurde gegen Ende des XVIII. Jahrhunderts vielfach bekämpft und verboten, bis es zu Anfang des XIX. Jahrhunderts von neuem in die Therapie eingeführt wurde.

---

[1] *Binz*, Berliner klin. Wochenschr. 1893, S. 985.
[2] Wiener klin. Wochenschr. 1915, Nr. 19 u. 25.

Die Erfahrungen, die man bei der Mutterkornvergiftung gesammelt hat, weisen auf dreierlei Wirkungen der Droge hin: eine krampferregende, die den Ergotismus convulsivus, und eine gangränerzeugende, die in anderen Epidemien den Ergotismus gangraenosus verursachte, und endlich die Uteruswirkung. Wirksame Mutterkornextrakte erzeugen ferner Gefäßcontraction und Blutdrucksteigerung. Die Aufklärung darüber, von welchen Bestandteilen der Droge diese verschiedenen Wirkungen abhängen, konnte trotz vieler darauf verwandter Mühe lange Zeit nicht gewonnen werden, scheint aber durch die Arbeiten der letzten Jahre erreicht zu sein.

Träger der Wirkung. Das Mutterkorn ist eine ungemein zersetzliche Droge. Seine Auszüge sind sehr kompliziert und inkonstant zusammengesetzte Gemische, aus denen mindestens drei Substanzen rein dargestellt werden konnten, die an der Wirkung beteiligt sind. Eine derselben, das amorphe in Wasser sehr schwer lösliche Alkaloid Ergotoxin (*Kraft*[1], *Barger, Carr* u. *Dale*[2]), ist ein für das Mutterkorn specifischer Körper. Neben ihm kommen noch mindestens zwei physiologisch sehr wirksame wasserlösliche Fäulnisbasen in den Mutterkornextrakten vor, die entweder im Pilzstoffwechsel oder durch Mikroorganismen aus organischen Vorstufen entstehen (*Barger* u. *Dale*[3]).

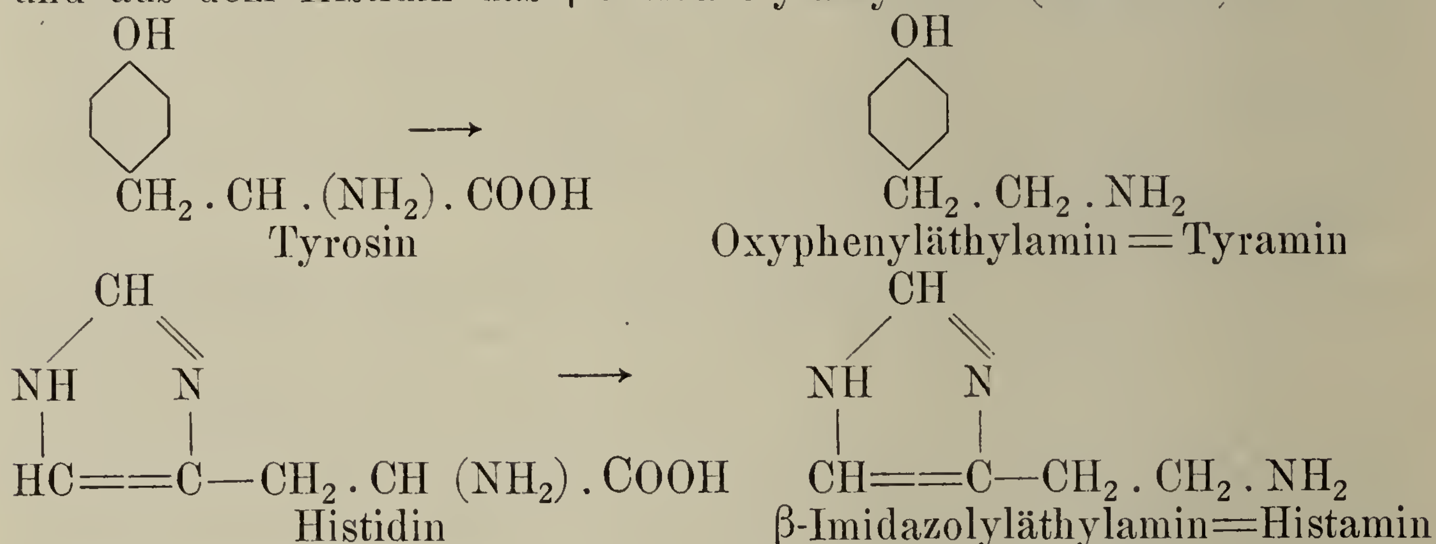
Unwirksame Bestandteile. Das Mutterkorn enthält außerdem neben Kohlehydraten und fetten Ölen noch eine große Anzahl pharmakologisch weniger wirksamer Bestandteile, z. B. Leucin (schon von *Buchheim*[4] und neuerdings von *Barger* u. *Dale*[5] gefunden), ferner Uracil, Pentamethylendiamin, Tetramethylendiamin, Betain und Cholin[6]. Für den Nachweis von Mutterkorn in Brot und Mehl ist ein hellroter Farbstoff sauren Charakters, das Sclererythrin, von Wichtigkeit, das sich neben anderen Farbstoffen als Ca- und Mg-Salz in der Droge findet. Die Farbsäure geht aus angesäuerten wässerigen Lösungen in den Äther über und kann spektroskopisch sowie chemisch leicht nachgewiesen werden.

Ergotoxin. Nach den Untersuchungen von *Kraft*[7] und von *Barger, Carr* und *Dale*[8] kommt im Mutterkorn ein schon von *Tanret* dargestelltes krystallisiertes Alkaloid Ergotinin vor. Dasselbe ist ohne Wirkung auf den Uterus. Neben diesem krystallisierten Ergotinin findet sich aber ein amorphes Alkaloid, welches das Hydrat des krystallinischen darstellt. *Kraft* nannte es Hydroergotinin, *Barger* und *Dale* nennen es Ergotoxin. Es erzeugt nach *Dale*[9] bei subcutaner und intravenöser Injektion Contraction der glatten Muskeln, vor allem Uterusbewegungen und Blutdrucksteigerung durch Arteriencotraction, sowie auch die für das Mutterkorn charakteristische Gangrän. Die Blutdrucksteigerung ist peripher bedingt und hält sehr lange an. Nach der anfänglichen Erregung der Vasoconstrictorenendigungen tritt jedoch nach großen Gaben eine elektive Lähmung aller fördernden sympathischen Nerven ein (vgl. S. 160); der Blutdruck sinkt und Adrenalin steigert ihn nicht

[1] *Kraft*, Arch. f. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 336.
[2] *Barger, Carr* u. *Dale*, Chem. News 1906, Bd. 94, S. 89; Journal chem. Soc. 1907, Bd. 91, S. 337; Biochem. Journal 1907, Bd. 2, S. 240.
[3] *Barger* u. *Dale*, Journal of Physiology 1909, Bd. 38, und ebenda 1910, Bd. 40.
[4] *Buchheim*, Arch. d. Pharm. 1875, Bd. 2.
[5] *Barger* u. *Dale*, ebenda 1906, Bd. 244, S. 550.
[6] Vgl. *Rieländer*, Marburger Sitzungsber. 1908, S. 173.
[7] *Kraft*, Arch. f. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 336.
[8] *Barger, Carr* u. *Dale* Chem. News 1906, Bd. 94, S. 89; Journal chem. Soc. 907, Bd. 91, S. 337; Biochem. Journal 1907, Bd. 2, S. 240.
[9] *Dale*, Journal of Physiology 1906, Bd. 34, S. 163.

mehr, sondern führt unter diesen Bedingungen sogar zu Blutdrucksenkung (Phänomen der vasomotorischen Umkehrung nach *Dale.*)

Ergotinin und Ergotoxin sind als „Anfangsbasen" wahrscheinlich im Mutterkorn vorgebildet[1]. Bei der fortschreitenden Zersetzung der Droge oder ihrer Extrakte entstehen aber aus den darin gleichfalls nachweisbaren Aminosäuren[2] (Tyrosin, Histidin, Tryptophan u. s. w.) auf dem Wege zu den Endbasen der Eiweißzersetzung (Trimethylamin, Methylamin, Äthylamin u. s. w.) auch zahlreiche „Zwischenbasen" Es sind die gleichen, die auch sonst beim enzymatischen und bakteriellen Abbau von Eiweißstoffen aus Aminosäuren durch Abspaltung der Carboxylgruppe hervorgehen. Bei der Zersetzung des Pilzeiweißes werden neben unwirksamen und neben wenig wirksamen Zwischenbasen, wie z. B. dem aus Arginin hervorgehenden Agmatin[3], regelmäßig zwei sehr wirksame gebildet: aus dem Tyrosin das p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin)[4] und aus dem Histidin das β-Imidazolyläthylamin (Histamin)[5]



Das Tyramin wirkt sehr energisch gefäßverengend[6], das Histamin dagegen macht große Capillargebiete weit und durchlässig und bewirkt an Hunden und Katzen Blutdrucksenkung (vgl. S. 318). Es verursacht außerdem einen Krampf zahlreicher glatter Muskeln, namentlich auch am Uterus[7], und erregt die Drüsenabsonderungen[8].

Früher hat man teils andere Alkaloide (*Kobert*[9]), teils harzartige Substanzen, die in der Droge an Alkaloide gebunden vorkommen (*Jacobj*[10]), als Träger der specifischen Mutterkornwirkung angesprochen.

---

[1] Über die Geschichte und die Ergebnisse der Chemie des Mutterkornes vgl. *Tschirch*, Schweizer. Apotheker-Zeitung 1917, Nr. 22.

[2] *S. Fraenkel* u. *Rainer,* Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 74, S. 167.

[3] *Kutscher* u. *Engeland,* Centralbl. f. Physiologie 1910, Bd. 24, S. 479 u. 589.

[4] *Barger* u. *Dale,* Journal of Physiology 1909, Bd. 38, und Transact. chem. Soc. 1909, Bd. 95, sowie Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 113.

[5] *Barger* u. *Dale,* Journal of Physiology 1910, Bd. 40; *Ackermann,* Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 65, S. 504; *Ackermann* u. *Kutscher*, Zeitschr. f. Biologie 1910, Bd. 54, S. 387.

[6] *Barger* u. *Walpole*, Journal of Physiology 1909, Bd. 38, S. 343; *Mayor* u. *Wiki*, Revue médicale de la Suisse Romande 1913, Bd. 33, Nr. 9.

[7] *Dale* u. *Laidlaw,* Journal of Physiology 1910, Bd. 41, S. 318; 1911, Bd. 43. S. 182 und 1920, Bd. 52; *Fröhlich* u. *Pick,* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 71, S. 23; *Fühner,* Therapeutische Monatshefte 1913, März; *J. Abel* u. *S. Kubota*. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1919, Bd. 13; *H. Mautner* u. *E. Pick,* (Chokgifte), Münchn. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34.

[8] *Popielski, Pflügers* Arch. 1920. Bd. 178.

[9] Vgl. darüber *Kobert,* Realencyclopädie der gesamten Pharmazie 1889. Mutterkorn, und *Bennecke,* Arch. f. Gynäkologie 1908, Bd. 83, S. 669.

[10] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39, S. 85.

Andere Alkaloide.

Unter den Alkaloiden hat das sog. Cornutin eine Zeitlang eine Rolle gespielt. Nach neueren Untersuchungen ist es keine reine Substanz, sondern ein Gemenge verschiedener Alkaloide, unter denen sich nach *Barger* und *Dale* auch Ergotoxin findet. Das Cornutin selbst ist nicht therapeutisch wirksam. Es steht aber die Möglichkeit zur Diskussion, daß die als Cornutin bezeichneten Alkaloide und vielleicht ihre Zersetzungsprodukte im Mutterkorn die Träger der Krampfwirkung im Mutterkorn sind, die den Ergotismus convulsivus verursachen (*Kobert*). Das Cornutin erzeugt tonische und klonische Krämpfe und verhält sich wie ein typisches Krampfgift. Da es aber keineswegs regelmäßig als Bestandteil des Mutterkorns aufgefunden wird, und da man chronische Vergiftungen an Tieren noch nicht erzeugt hat, so ist auch seine Bedeutung für den Ergotismus convulsivus noch zweifelhaft[1].

Harzartige Substanzen.

Weiter hat man in harzartigen Substanzen, die im Mutterkorn an unwirksame Verbindungen alkaloidischen Charakters angelagert vorkommen, die specifisch wirksamen Bestandteile gesucht. Dahin gehört die Sphacelinsäure (*Kobert*[2]) und das Sphacelotoxin, welches zwar keinen eigentlich sauren Charakter besitzt, sich aber sehr leicht an andere Verbindungen anlagert. Eine solche Verbindung mit dem unwirksamen Ergochrysin ist als Chrysotoxin, eine solche mit dem Alkaloid Secalin als Secalintoxin von *Jacobj*[3] beschrieben worden. Nach den neueren Untersuchungen von *Kraft* und von *Barger* und *Dale* handelt es sich nicht um einheitliche Substanzen; der stickstoffhaltige Komplex der Gemenge soll nach *Dale* mit dem Ergotoxin identisch sein. Nach den Tierversuchen von *Kobert* und *Jacobj* scheinen die giftigen Harzsäuren und ihre Verbindungen die Träger der gangränerzeugenden Mutterkornwirkung zu sein. Neuerdings haben jedoch *Kraft* sowie *Barger* und *Dale* auch diese Wirkung dem amorphen Alkaloid Ergotoxin zugeschrieben. Die Gangrän läßt sich experimentell am besten am Hahnenkamm sowie am Schweinerüssel erzeugen und beruht auf einer eigenartigen Veränderung der Gefäßwände (hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen), die an den peripheren Teilen durch Stase des Blutstromes infolge krampfhafter Contraction der Gefäße herbeigeführt wird.

Widersprüche in der Mutterkornfrage.

Aus dieser kurzen Übersicht über die wichtigsten Punkte der Mutterkornfrage ergibt sich, daß sich die Angaben über die chemischen Eigenschaften und über die Einheitlichkeit der dargestellten Präparate ebenso wie die über ihre Wirksamkeit vielfach widersprechen. Insbesondere läßt sich über die chemische Natur des auf den Uterus wirkenden Bestandteiles angesichts dieser Widersprüche noch nichts Sicheres aussagen. Wahrscheinlich ist das Ergotoxin der wesentliche Träger der Wirkung.

Zweifellos geht die auf den Uterus wirkende Substanz in die wässerigen Mutterkornauszüge leicht über, schwerer dagegen in alkoholische Extrakte. Daß die Isolierung des auf den Uterus wirksamen Bestandteils auf so große Schwierigkeiten gestoßen ist, und daß immer neue Substanzen als die eigentlich wirksamen Bestandteile beschrieben wurden, erklärt sich wohl, abgesehen von der großen Zersetzlichkeit der wirksamen Substanzen, auch aus der lebhaften Reaktion des Uterus und insbesondere des trächtigen Organs auf die Wirkung der verschiedensten toxischen Substanzen: von den Centren seiner Bewegung aus wirken centralerregende Gifte auf den Uterus, Gifte des sympathischen und autonomen Nervensystems dagegen an den nervösen Endapparaten im Organ selbst. Dazu kommen die zahlreichen reflektorischen Wirkungen, die z. B. bei Störungen der Atmung (Erstickung) im Experimente direkte Wirkungen auf den Uterus vortäuschen können.

Zersetzlichkeit der wirksamen Bestandteile

Die den Uterus erregenden Bestandteile sind leicht zersetzlich. Der Mutterkornvorrat in den Apotheken muß deshalb alljährlich erneuert werden. Vor der Reife des Roggens ist das Mutterkorn am wirksamsten, bei der Aufbewahrung nimmt die Wirksamkeit auf den

---

[1] Vgl. *Schmiedeberg*, Grundriß der Pharmakologie. 5. Aufl., S. 296.
[2] *Kobert*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 316.
[3] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39, S. 85.

Uterus allmählich ab, innerhalb eines Jahres auf etwa ein Siebentel bis ein Achtel der ursprünglichen Wirkungsstärke, innerhalb 2 Jahren auf etwa den 15ten Teil[1]. Noch leichter zersetzlich scheinen jedoch die gangränerzeugenden Substanzen zu sein, da das Mutterkorn nach den Untersuchungen von *Kobert* und *Grünfeld*[2] seine Wirkungen auf den Hahnenkamm nur in den ersten Monaten nach der frischen Ernte entfaltet, während die Wirkung schon im November zweifelhaft und in dem der neuen Ernte im Juli und August vorangehenden März schon völlig verschwunden ist. Man hat diese Wirkung auf den Hahnenkamm[1] sowie die Blutdruckwirkungen der Extrakte (*Dale*[3], *Wood* und *Hofer*[4]), ebenso die Erregung am überlebenden Uterus der Katze (*Kehrer*[5]), zur physiologischen Wertbestimmung benutzt. Da diese Wirkungen aber zum Teil von verschiedenen Bestandteilen bedingt sind, so ist es begreiflich, daß die Wertigkeit der Präparate je nach dem Testobjekt verschieden groß erscheinen kann (*Cronyn* u. *Hendersen*[6]). Es ist danach am rationellsten, die Wertigkeit der Präparate als Uterusmittel an dem Organ zu prüfen, auf das sie wirken sollen.

Periphere Wirkung auf den Uterus. Es läßt sich nachweisen, daß die Mutterkornauszüge contractionserregend auf den in *Ringer*scher Lösung überlebend erhaltenen Uterus einwirken. Tonussteigerung und Verstärkung der automatischen Contractionen treten ein, nach großen Gaben kommt es zu Dauercontractionen. Die Wirkung ist also eine periphere. Sie stimmt qualitativ überein mit der Wirkung intravenöser Injektion wirksamer Mutterkornpräparate auf die Bewegungen des Uterus im lebenden Tiere. Das Ergotoxin und das β-Imidazolyläthylamin sind die wirksamen bisher rein dargestellten Substanzen.

Wirkung auf die Gefäße. Die Mutterkornsubstanzen wirken auch auf die Muskulatur der Gefäße, resp. auf die Endigungen der vasoconstrictorischen Nerven in denselben ein; wirksame Mutterkornauszüge steigern infolgedessen den Blutdruck. Auch diese Wirkung ist also eine periphere. Das Ergotoxin und das Hydroxyphenyläthylamin kommen für sie in Betracht.

Therapeutische Anwendung. In der Geburtshilfe benutzt man die Mutterkornpräparate derzeit nicht mehr zur Verstärkung der Wehen in der Geburtsperiode, da man bei der Unsicherheit der Dosierung der inkonstant zusammengesetzten Präparate die Gefahr einer tetanischen Contraction des Uterus und des Absterbens der Frucht fürchtet. Dagegen wendet man das Mutterkorn in der Nachgeburtsperiode nach Ablösung der Placenta zur Stillung von Blutungen sowie auch gegen anderweitige Nachblutungen im Wochenbett an. Man hat dabei den Erfolg auch auf eine Contraction der Uterusgefäße unter dem Einflusse des Mutterkorns bezogen. Die Contraction der Uterusmuskulatur begünstigt aber auch schon an und für sich das Stehen der Blutung, denn die Gefäße im Uterus sind von Schlingen der Uterusmuskulatur umgeben, und da sie das Organ in schiefer Richtung durchsetzen, so werden sie durch

---

[1] Vgl. *Kehrer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 366.
[2] *Kobert* u. *Grünfeld*, Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. 1892, Bd. 8, S. 109.
[3] *Dale*, Journ. of Physiology 1906, Bd. 34, S. 163.
[4] *Wood and Hofer*, Arch. of Internal Medicine 1910, Bd. 6, S. 388.
[5] *E. Kehrer*, a. a. O.
[6] *Cronyn* u. *Hendersen*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1909, Bd. 1, S. 203.

die Contraction der Muskelfasern in weitem Verlaufe verengt, so daß sich die Thromben ausbilden können[1]. So erklärt sich, daß das Mutterkorn gerade Uterusblutungen günstig beeinflußt, während die Wirkung auf Blutungen anderer Art durchaus unsicher ist. Eine direkte Gefäßwirkung würde die Stillung der Blutung nur unter der Voraussetzung erklären, daß die Uterusgefäße isoliert verengt werden, andere Gefäßgebiete in weiterer Ausdehnung sich aber nicht verengen; andernfalls müßte eine allgemeine Blutdrucksteigerung eintreten und das Stillen der Blutung sogar erschwert werden.

Präparate. Das Mutterkorn wird innerlich als Pulver in Gaben von 0·3 bis 1·0 *g*, auch als Infus oder in Form des offizinellen Extractum secalis cornuti fluidum (10—30 Tropfen pro die) gegeben. Die unverletzten, sorgfältig ausgesuchten und über Kalk getrockneten Sclerotien behalten bei trockener Aufbewahrung am besten ihre Wirksamkeit und sollen erst unmittelbar vor dem Gebrauch gepulvert werden. Zur subcutanen oder intramuskulären Injektion dienen neben dem offizinellen Extractum secalis cornuti, das an Wirksamkeit anderen Präparaten nachsteht, die verschiedenen „Ergotine", d. s. mehr oder weniger gereinigte Extrakte der Droge, von denen derzeit das Secacornin Roche[2] am meisten angewandt wird. Die Wehenverstärkung nach subcutaner Injektion setzt nach etwa 20—30 Minuten ein, erreicht nach etwa einer Stunde ihr Maximum und ist von längerer Dauer als die Wirkung der Hypophysenextrakte. Nur selten kommt es zum Tetanus uteri.

Auch in anderen Drogen kommen uteruswirksame Substanzen vor, so in Capsella bursi pastoris ein chemisch noch nicht genügend charakterisierter Körper „Bursal"[3] und in den Herba verbenae von Verbena officinalis ein krystallisiert gewonnenes Glykosid Verbenalin[4]. Die Mischung der synthetisch hergestellten Amine aus dem Mutterkorn, Tyramin und Histamin kommt neuerdings unter dem Namen Tenosin in den Handel (2 *mg* Tyramin + 0·5 *mg* Histamin in 1 cm^3).

Hydrastin und Hydrastinin. Zur Bekämpfung von abnormen Menstruationsblutungen werden ferner Hydrastis- und Cotarninpräparate verwendet. Das Hydrastin aus Hydrastis Canadensis und sein Spaltungsprodukt, das Hydrastinin, besitzen gleichfalls peripher erregende Wirkung auf den Uterus[5]. Die beiden Alkaloide, insbesondere das Hydrastinin, rufen nach *Falk*[5] und *Marfori*[5] auch allgemeine Gefäßcontraction und Blutdrucksteigerung hervor, die sowohl auf peripherer Gefäßwirkung als auch auf centraler Erregung der Vasomotoren beruhen dürfte. Eine ganz ähnliche Wirkung auf den Uterus kommt dem Cotarnin zu, das durch Spaltung aus dem unwirksamen Opiumalkaloid Narcotin hervorgeht und als Methoxyhydrastinin anzusehen ist (*Freund*[6]). Die contractionserregende Wirkung *Cotarnin.*

---

[1] Vgl. dazu *Neu*, Med. Klinik 1908, Nr. 15, und Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 50, sowie *Schickele*, Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1914, Bd. 39, S. 290.

[2] *Herff* u. *Hell*, Arch. f. Gynäkologie 1912, Bd. 97, S. 329; *Rübsamen* u. *Kligemann*, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 72, S. 274.

[3] *Gröber*, Ther. Monatsh. 1915, S. 256.

[4] *Holste*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1918, Bd. 19, S. 483.

[5] Vgl. *Kehrer*, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1907, Bd. 26, S. 709; *Falk*, Therap. Monatsh. 1896, S. 28; *Marfori*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 161.

[6] *Freund*, Therap. Monatsh. 1904, S. 413.

hat, wie beim Hydrastin, einen peripheren Angriffspunkt. Das salzsaure Salz des Cotarnins kommt unter dem Namen Stypticin, das phthalsaure Salz unter dem Namen Styptol in den Handel. Die Präparate werden viel gegen Uterusblutungen angewandt; da es sich aber nach der heutigen Auffassung bei den Menstruationsanomalien (Metropathia haemorrhagica) in den meisten Fällen um Störungen der Ovarialfunktion handelt, so fehlt häufig eine rationelle Grundlage zur Anwendung von Uterusmitteln.

Adrenalin und Pituitrin. Auch das Adrenalin ist mit Erfolg als Uterusmittel angewandt worden (*Neu*[1]). Seine energische, contractionserregende Wirkung ist schon erwähnt. Bei der leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins im Organismus führt weder die intrauterine noch die subcutane Injektion zu einer nennenswerten Blutdrucksteigerung, wohl aber genügt der geringe, bei der intramuskulären Injektion unzerstört bleibende Anteil zur Auslösung und Verstärkung von Contractionen der sehr erregbaren Muskelfasern des schwangeren Uterus. Adrenalin kann daher zur Stillung von Uterusblutungen dienen.

Am meisten werden derzeit die Hypophysispräparate zur Verstärkung der Wehentätigkeit gebraucht. Die klinischen Arbeiten der letzten Jahre[2] haben die experimentellen Erfahrungen *v. Frankl-Hochwarts* und *Fröhlichs* durchwegs bestätigt. Die verschiedenen im Handel befindlichen Präparate (Pituitrin, Pituglandol, Hypophysin Vaporole B. W., Glanduitrin und Hypophysinum sulfuric. Höchst) scheinen ziemlich gleichwertig zu sein. Die Uteruswirkung der Extrakte hat nach den Untersuchungen von *Schickele*[3] nichts mit der blutdrucksteigernden Komponente der Auszüge zu tun[4]. Sie beruht nach *Fühner*[5] auf einer Reihe von einander pharmakologisch sehr nahestehenden Substanzen, die in krystallisiertem Zustand als „Hypophysin Höchst" in den Handel kommen. An dem puerperalen Uterus des Kaninchens löst dieses Präparat schon in minimalen Dosen kräftige Contractionen aus, während Nebenwirkungen auf Atmung und Blutdruck erst mit größeren Gaben zu stande kommen[5].

Die Hypophysenpräparate sind heute in der Geburtshilfe unentbehrlich. Bei der Anregung von Geburtswehen ist allerdings die Gefahr des Tetanus uteri und der dadurch bedingten fötalen Asphyxie nicht ausgeschlossen, doch ist sie geringer als nach Adrenalin[6]. Intramuskuläre

---

[1] *Neu*, Gynäkologische Rundschau 1907, S. 507; Die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Berlin 1908.

[2] *Foges* u. *Hofstätter*, Zentralbl. f. Gyn. 1910, Nr. 46; *Hofbauer*, ebenda 1911, Nr. 4; vgl. auch *Neu*, Münchner med. Woch. 1911, Nr. 11; *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, Wiener klin. Woch. 1909, Nr. 27.

[3] *Schickele*, Zeitschrift f. experim. Medizin 1913, Bd. 1, S. 545.

[4] Über die übrigen pharmakologischen Wirkungen der Hypophysenextrakte vgl. *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 347; *Swale Vincent*, Ergebn. der Physiologie 1911, S. 309; *Wiggers* Americ. Journal of the Medic. Sciences 1911; *Kepinow*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912, Bd. 67, S. 247; *Pankow*, *Pflügers* Archiv 1912, Bd. 147, S. 89; *v. Frankl* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 92, 107, 114.

[5] *Fühner*, Deutsche med. Woch. 1913, Nr. 11, u. Zeitschr. f. exp. Medizin 1913, Bd. 1.

[6] *v. Fekete*, Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1917, Bd. 46, S. 383.

Injektion von 1 *cm*³ Pituitrin, 2 *cm*³ Pituglandol u. s. w. steigert die Frequenz der Wehen und den Tonus des Uterus, höhere Dosen führen zu tetanischer Contraction.

Noch stärker und sicherer ist die Wirkung intravenöser Injektion[1]; nach langsamer Einführung von ½ *cm*³ Pituitrin, 1 *cm*³ Pituglandol u. s. w. setzen sogleich heftige Wehen ein.

Chinin. Auch das Chinin hat sich als Wehenmittel gut bewährt[2]. Nach mehrfach wiederholten Gaben von 0·5—1·0 *g* Chininum hydrochloricum (bis 3·0 *g* pro die) wird meistens bedeutende Beschleunigung und Verstärkung der Wehentätigkeit beobachtet. Neuerdings werden auch intramuskuläre und intravenöse Chinininjektionen als sehr wirksam empfohlen[3]. Die Wehentätigkeit soll länger verstärkt werden als durch Pituitrin.

Papaverin. Um eine übermäßige Erregbarkeit des Uterus herabzusetzen, kann das Papaverin dienen[4]. So hat *Halban*[5] durch täglich zweimalige Injektion von 0·05 *g* Papaverin hydrochlor. drohenden Abort zwei Monate lang aufgehalten.

---

[1] *Sachs,* Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1917, Bd. 45, S. 399.

[2] *Bäcker,* Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 417; *Mäurer,* ebenda 1907, S. 173; *Conitzer,* Arch. f. Gynäkologie 1907, Bd. 82, S. 349.

[3] *Halban* u. *Köhler,* Wiener med. Wochenschr. 1917, Nr. 16; *Werner,* Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1918, Bd. 48, S. 309 und Zentralbl. f. Gynäkologie 1919, S. 405.

[4] Vgl. *Pal,* Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 164; *Pohl,* Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50.

[5] *Halban,* Österr. Ärztezeitung 1914, S. 97.

Pharmakologie des Kreislaufs.

Faktoren, die den Kreislauf beherrschen. Strömungs- und Druckverhältnisse im Kreislauf werden von drei Faktoren beherrscht: von der Blutmenge und Blutbeschaffenheit (Viscosität), von der Herzarbeit und von dem Zustand und der Tätigkeit der Gefäße. Von der gegenseitigen Beziehung dieser Faktoren hängt die Geschwindigkeit ab, mit der die gegebene Blutmenge durch den ganzen Kreislauf circuliert. Fassen wir aber die einzelnen Gefäßgebiete ins Auge, so können wir zunächst die Gesamtblutmenge und die Herzarbeit als konstant ansehen, d. h. für alle Organe als gleichmäßig gegeben, während der dritte Faktor, der Zustand der Gefäße, dem Bedürfnis der Organe entsprechend in jedem Momente örtlichen Schwankungen unterliegt.

Arbeitshyperämie. Im allgemeinen kann man sagen, daß ein Organ unter physiologischen Bedingungen desto mehr Blut erhält, je stärker es arbeitet. Wie aber überall im Organismus, so gilt auch für die Beziehungen der Tätigkeit der Organe zu ihrer Blutversorgung der Satz, daß der physiologische Vorgang die Regulationen selbst in Gang setzt, die seinen zweckmäßigen Verlauf sicherstellen. „Das Bedürfnis schafft die Befriedigung des Bedürfnisses." So reguliert auch die Tätigkeit der Organe die Zufuhr von Nährmaterial und die Beseitigung von Ermüdungsstoffen durch den Blutstrom.

Die Gefäßerweiterung in den arbeitenden Organen (Arbeitshyperämie) entsteht durch reflektorische Hemmung des centralen Tonus der Vasoconstrictoren und durch gleichzeitige reflektorische Erregung gefäßerweiternder Centren. Das Gesetz der reziproken Innervation (*Bayliss*[1]) sorgt dafür, daß diese Reflexe Hand in Hand gehen, da die Centren niemals gegeneinander, sondern immer miteinander arbeiten. Neuerdings hat es *Heß*[2] sehr wahrscheinlich gemacht, daß sensible Erregungen in den Gefäßwänden des blutbedürftigen Gefäßbezirks bei der zweckmäßigen Regulierung der Reflexe mitwirken. Aber auch lokale Beeinflussung der Gefäßwände durch die Stoffwechselprodukte, die bei der Organtätigkeit auftreten, spielt dabei mit (*Gaskell, Loewi*[3]); von solchen Stoffen kennen wir z. B. die Kohlensäure und das Histamin (vgl. S. 318 u. 321).

Wechsel der Blutverteilung. Die Verschiebung der Blutverteilung je nach Ruhe oder Arbeit der verschiedenen Organe kann sehr erheblich sein. *Ranke* und *Spehl*[4] haben z. B. gezeigt, daß das Muskelsystem des Kaninchens in

[1] *Bayliss,* Ergebnisse der Physiologie 1906, Bd. 5, S. 319.
[2] *W. R. Heß, Pflügers* Archiv 1917, Bd. 168, S. 439.
[3] *Gaskell,* Journ. of Physiol. 1880, Bd, 1, S. 276, und 1882, Bd. 3, S. 48; *Henderson* u. *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 62.
[4] *Ranke* u. *Spehl,* zit. nach *Tigerstedt,* Physiol. d. Kreislaufes 1893, S. 551.

der Ruhe nur 36·6 % der gesamten Blutmenge enthält, bei angestrengter Arbeit aber bis 66 %. Wenn sich bei der Tätigkeit größerer Muskelgruppen ausgedehnte Gefäßgebiete erweitern, so müßte eigentlich infolge der Abnahme des Widerstandes in einem so großen Teil des Arterienbaumes der allgemeine Blutdruck auch in dem Hauptstamm der Aorta sinken und die Triebkraft für den Blutstrom in allen anderen Organen — während der Muskelarbeit z. B. im Gefäßsystem des Herzens selbst und im Nervensystem — verringert werden, wenn nicht zweckmäßige Kompensationen ein solches Absinken des Druckes verhindern würden. Das Beispiel der Muskelarbeit zeigt aber, in wie vollkommener Weise für solche Kompensationen im Kreislauf gesorgt ist. Denn der Blutdruck steigt bei der Muskelarbeit sogar an (*Zuntz* u. *Tangl, Tiedemann, Krone*[1]). Abgesehen von einer Verstärkung der Herztätigkeit erfolgt dabei die Kompensation für die Erweiterung der Muskelgefäße durch gleichzeitige Verengerung anderer Gefäßgebiete, vornehmlich der Gefäße der Eingeweide. Umgekehrt circuliert zur Zeit der Verdauung eine größere Blutmenge in den Eingeweiden als sonst, und die Körperperipherie erhält währenddessen weniger Blut (*Pawlow*[2]). Die entgegengesetzte Innervation der Konkurrenzgebiete sichert also die Blutzufuhr zum Orte des größten Blutbedarfs, u. zw. mit dem geringsten Aufwande an eine Mehrleistung des Herzens. Der Aortendruck braucht sich dabei nicht zu ändern.

Antagonistisches Verhalten der Gefäßgebiete.

So spielt fortwährend ein gegenseitiger Ausgleich zwischen den Gefäßgebieten des Körperkreislaufes, u. zw. vor allem zwischen den Eingeweidegefäßen und den Gefäßen der Körperperipherie (Haut, Muskeln und Gehirn) (*Dastre* u. *Morat*[3]). Der Antagonismus in dem Verhalten dieser beiden großen Gebiete zeigt sich z. B. bei der Depressorwirkung, da sich bei der Erregung dieses Nerven die Eingeweidegefäße erweitern, die Gefäße der Körperperipherie aber gleichzeitig blutleerer werden (*Dastre* u. *Morat, Bayliss*[4]). Anderseits erfolgt bei der Reizung sensibler Nerven sowie bei der Erstickung und Reizung des N. splanchnicus Verengerung im Eingeweidegebiet und zugleich Erweiterung der meisten Haut- und Muskelgefäße und der Gehirngefäße. Dem gleichen Antagonismus begegnen wir bei verschiedenen Giften (Adrenalin, Digitalissubstanzen, Strychnin u. a.). Aber auch andere Kombinationen sind möglich. So verursacht z. B. Kälteapplikation an der Haut zugleich mit der Gefäßverengerung der Haut eine gleichsinnige Verengerung der Nierengefäße, aber Erweiterung in den übrigen Eingeweiden (*Wertheimer, Otfried Müller*[5]); psychische Tätigkeit veranlaßt, wie die Versuche *Mossos*[6] zuerst ergeben haben, verstärkten Blutstrom zum Gehirn und entzieht das

---

[1] *Zuntz* u. *Tangl, Pflügers* Arch. 1898, Bd. 70, S. 544, am Menschen neuerdings *Tiedemann,* D. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 91, S. 331; *Krone*, Münchner med. Woch. 1908, Nr. 2.

[2] *Pawlow, Pflügers* Arch. 1879, Bd. 20, S. 210.

[3] *Dastre* u. *Morat*, Système nerveux vasomoteur. Paris 1884, S. 330.

[4] *Dastre* u. *Morat*, a. a. O.; *Bayliss*, Journ. of Physiol. 1893, Bd. 14, S. 303, und 1908, Bd. 37, S. 264 sowie *L. Asher*, Zeitschr. f. Biologie 1909, Bd. 52, S. 298.

[5] *Wertheimer*, Arch. de Physiol. 1894, S. 308; *Otfried Müller*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 82, S. 574.

[6] *Mosso*, Arch. ital. de Biologie 1884, Bd. 5.

Blut der Körperoberfläche und den Baucheingeweiden (*Weber*[1]). Diese Blutverschiebungen gehen vom Gehirn aus und erfolgen nur bei dessen unermüdetem Zustand prompt, sie fehlen nach Ermüdung, ja sie kehren sich nach starker Ermüdung und in nervösen Affektionen geradezu um. Je nach dem Zustand des erregten Hirnbezirks fließen also die Impulse zu den Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren einmal in dieses Gefäßgebiet ab und das andere Mal in jenes.

Die Regulierung der Blutverteilung ist sicher zum Teil reflektorischer Natur; bei der Verengerung der inneren Gefäßgebiete werden z. B. die Gefäße der Extremitäten durch Vermittlung des Centralnervensystems erweitert (*Delezenne*[2]), zum Teil handelt es sich aber auch um rein passive Verdrängung der Blutmasse aus den verengten Gefäßgebieten in andere, die dadurch mechanisch erweitert werden. In jenen Gefäßgebieten, die selbst nur wenig den vasomotorischen Einflüssen unterliegen, wie z. B. in der Lunge, kann es sich im wesentlichen nur um passives Hinüberdrängen handeln.

Diese nervösen Regulierungen der Blutverteilung kennt man seit langer Zeit und macht ihr Versagen bei vasomotorischen Neurosen mit Recht für mannigfache Organstörungen verantwortlich. Die Rolle der reflektorischen Gefäßwirkungen, die von Temperaturreizen ausgelöst werden, als Schutzmittel des Organismus, und die Bedeutung ihres Versagens für die „Erkältung" sind von *Otfried Müller* eingehend studiert worden. Zweifellos spielen aber auch chemische Veränderungen der Blutmischung, insbesondere die inneren Sekrete bei der Blutverteilung eine große Rolle. Sie greifen vornehmlich an den Erfolgsorganen in den Gefäßwänden selbst an.

Störungen der Regulierung

Im einzelnen kennen wir die mannigfachen Balancierungen unter den verschiedenen Gefäßgebieten viel zu wenig. Aber wir wissen, daß die Störung dieser Kompensationen in der Pathologie eine sehr große Rolle spielt. Auch bei der Einwirkung von Arzneimitteln auf den Kreislauf ist die Veränderung der Blutverteilung oft das eigentlich entscheidende Moment, nicht die Veränderung des Aortendruckes. Fehlt die kompensatorische Ausgleichung bei Störungen der Blutverteilung, so erstrecken sich ihre mechanischen Folgen auf den ganzen Kreislauf und wirken auf das Herz zurück.

bei Gefäßlähmung,

So ist es bei nicht kompensierter Erweiterung großer Gefäßgebiete. Die Blutmenge im Körper reicht dann nicht hin, um ein erweitertes schlaffes Gefäßsystem zu füllen; sie entspricht eben nur jenem mittleren Gesamtquerschnitt der Gefäßbahn, den sonst das wechselnde Spiel der Vasomotoren beständig aufrecht erhält. Bei Gefäßlähmung kann das Herz infolgedessen nur ungenügend arbeiten; denn wenn das Gefäßsystem seinen Tonus verloren hat, treibt das linke Herz seine Pulsvolumina nicht in ein elastisches Röhrensystem, das seinen Inhalt zum rechten Herzen zurückbefördert, sondern in ein schlaffes weites System, in welchem das Blut stagniert. Das Herz erhält somit zu geringe Füllungen.

bei Gefäßkrämpfen.

Das Beispiel der Vasomotorenlähmung zeigt also, daß eine nicht kompensierte Gefäßerweiterung die Tätigkeit des Herzens beeinträchtigt. Das gleiche gilt von Gefäßverengerung ausgedehnter Gebiete. Bei ausgedehnten Gefäßkrämpfen muß der Blutdruck infolge der Steigerung

[1] *Weber*, *Engelmanns* Arch. 1907, S. 293, und 1908, S. 189.
[2] *Delezenne*, Journ. of Physiol. 23, Supplem. 1898—1899, S. 43.

der peripheren Widerstände mächtig anwachsen, und wenn nicht für eine Entlastung des Herzens durch kompensatorische Gefäßerweiterung in anderen Gebieten gesorgt ist, so kann sich der linke Ventrikel endlich nicht mehr vollständig gegen den allzu hohen Druck entleeren: es kommt zur Stauung im Herzen[1].

Folgen für das Herz.

Schon diese erste Betrachtung der Kreislaufverhältnisse zeigt demnach, wie die Funktion des Herzens davon abhängt, daß die Gefäßgebiete untereinander den Gesamtquerschnitt der Strombahn regulieren. Anderseits beeinflußt auch die Herzarbeit den Contractionszustand der Gefäße (*Hensen*[2]).

Folgen von Herzstörung für die Gefäße.

Dies geht vor allem aus klinischen Befunden hervor. Unter den verschiedenen Bedingungen verstärkter oder geschwächter Herzarbeit — Tachykardie, Fieber, Kompensationsstörung u. s. f. — also bei ganz verschiedenem Zufluß, kann der Blutdruck in der Art. radialis auf normaler Höhe bleiben. Das Gefäßsystem paßt sich also durch kompensatorische Erweiterung oder Verengerung dem wechselnden Schlagvolum des Herzens an. Eine solche Anpassung des Gefäßsystems an Veränderungen seiner Füllung können wir in einem anderen Falle genauer verfolgen: man weiß seit den Untersuchungen von *Tappeiner* und *Worm-Müller*[3], daß der Blutdruck selbst nach recht großen Blutverlusten sich ungemein rasch wiederherstellt. Wenn daran auch ein Nachströmen von Lymphe und Gewebsflüssigkeit ins Blut mitbeteiligt ist, so wird doch das rasche Wiederansteigen des Blutdruckes nur dadurch verständlich, daß sich die Gefäße um ihren verringerten Inhalt desto enger zusammenziehen. Umgekehrt wird der Blutdruck bei künstlicher Plethora erst durch eine mächtige Überfüllung des Gefäßsystems und auch dann nur ganz vorübergehend gesteigert[4].

Gleichgewicht zwischen arteriellen und venösen Gebieten.

Ein weiterer Anpassungsvorgang, der den Kreislauf von Störungen bewahrt, muß das Gleichgewicht zwischen den arteriellen und venösen Teilen aufrecht erhalten. Wenn die Blutmenge in normaler Strömung erhalten werden soll, muß durch jeden Gesamtquerschnitt des Gefäßsystems in der Zeiteinheit die gleiche Blutmenge passieren, d. h. aus den venösen Teilen des Körperkreislaufes muß ebensoviel Blut in der Zeiteinheit zum Herzen zurückkehren, als die arterielle Bahn aus dem Herzen erhält.

Wird dieses Gleichgewicht gestört, so muß sich das Blut an irgend einer Stelle ansammeln. Eine solche Störung kann in beiden Kreisläufen am leichtesten an den Übergangsstellen eintreten, an den Arteriolen und Capillaren beim Übergange von dem arteriellen zum venösen Abschnitt und am Herzen beim Übergange aus dem venösen in den arteriellen. An der ersteren Stelle kann der Widerstand in den Arteriolen z. B. durch intravenöse Adrenalininjektion gesteigert werden; dann wird die arterielle Seite des Kreislaufes blutüberfüllt. Oder die Capillaren selbst werden in großem Umfang gelähmt, so daß Blutdruck-

[1] Vgl. *Tigerstedt,* Skandinav. Arch. f. Physiol. 1907, Bd. 19 u. 20.
[2] *Hensen,* D. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 47.
[3] *Ludwigs* Arbeiten aus der Physiol. Anstalt in Leipzig. 1872 u. 1873.
[4] Vgl. *Cohnheim,* Vorlesungen über allgem. Pathologie 1882, Bd. 1, 2. Aufl., S. 400.

senkung und Chok entsteht. „Capillarstauung“[1] dagegen entsteht im kleinen Kreislauf durch Krampf der Lungengefäße, wobei sich das Blut im rechten Herzen staut; das linke Herz erhält zu wenig Blut. Beim Übergang von den Venen durch das Herz auf die arterielle Seite kann ungenügende Herztätigkeit das Hindernis bilden; wenn das Herz die in den großen Venen bereitstehende Blutmenge nicht aufnimmt, entsteht „kardiale Stauung“.

Ineinandergreifen von Herz- und Gefäßwirkungen.

Allenthalben wirken also Störungen im Gefäßsystem auf das Herz und Störungen des Herzens auf die Gefäße zurück. Bei einem solchen Ineinandergreifen der einzelnen Faktoren und bei der gegenseitigen Bedingtheit des einen durch den andern kann niemals von einer ausschließlichen pharmakologischen Beeinflussung des Herzens allein oder der Gefäße allein die Rede sein. Wie die pathologischen Veränderungen, so wirken auch die pharmakologischen immer auf den ganzen Kreislauf ein. Für die Analyse der Wirkung kommt es aber darauf an, den primären Angriffspunkt für die einzelnen Kreislaufmittel festzustellen und daraus den gesamten Komplex der Folgeerscheinungen verständlich zu machen. Dementsprechend werden wir hier von der Beeinflussung des Herzens durch Arzneimittel und von der der Gefäße getrennt sprechen und dann erst die Wirkung dieser Veränderungen auf den Gesamtkreislauf ins Auge fassen.

Getrennte Betrachtung bei der Analyse.

Auch methodisch muß man immer zuerst entscheiden, ob ein Gift am Herzen oder an den Gefäßen oder an beiden zugleich angreift.

Analyse pharmakologischer Kreislaufwirkungen.

Bedeutung des ***Aortendrucks.***

Die experimentelle Kreislaufpharmakologie hat mit dem Studium der Veränderungen begonnen, welche der Blutdruck in der Aorta unter der Einwirkung von Arzneimitteln und Giften erfährt. Der Aortendruck ist jedoch nur ein Bruttowert, der sich aus der Größe der jeweiligen Herzarbeit und aus dem Gesamtwiderstand des Gefäßsystems zusammensetzt. Das für die Tätigkeit aller Organe entscheidende Moment ist ihre Durchblutungsgröße. Sie muß, wie oben erörtert, auch bei gleichem Bruttowert des Aortendruckes für die einzelnen Organe sehr verschieden ausfallen, und Störungen der physiologischen, auf die Zwecke des jeweiligen Bedürfnisses der Organe eingestellten Blutverteilung spielen in der Pathologie, ihre Beeinflussung durch Kreislaufmittel bei therapeutischen Maßnahmen eine entscheidende Rolle.

Die notwendige Vorbedingung eines suffizienten Kreislaufes ist ein Gesamtwert der Circulationsgröße, der für alle Organe zusammen hinreicht. Der Mitteldruck in der Aorta muß ein genügendes Druckgefälle gewährleisten, damit die Durchblutung der Gewebe zur Bestreitung der Organfunktionen ausreicht. Ein wesentliches Sinken

[1] In bezug auf die Capillarstauung ist man neuerdings auch geneigt, den contractilen Elementen der Capillaren eine aktive Beteiligung an der Fortbewegung des Blutes zuzuschreiben, vgl. darüber *Grützner*, Deutsch. Arch. f. klin Med. 1907, Bd. 89, S. 131; *Hasebroek*, „Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes“, Jena 1914; *Mareš*, *Pflügers* Archiv 1916, Bd. 165, S. 159, dagegen *Hürthle, Pflügers* Archiv 1912, Bd. 147, S. 586; ebenda 1915, Bd. 162, S. 301; Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 1 und Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 30, und *W. R. Heß*, *Pflügers* Archiv 1916, Bd. 163, S. 555.

des Aortendruckes ist deshalb schon das Zeichen weitgehender Störungen im Gesamtkreislauf.

Auch für die menschliche Pathologie haben klinische Blutdruckmessungen gelehrt, daß zwar unter pathologischen Verhältnissen diagnostisch wichtige Steigerungen des Drucks vorkommen, daß dagegen beträchtliche Blutdrucksenkungen, welche früher in den Erörterungen der Kreislaufpathologie eine viel größere Rolle spielten, tatsächlich sehr viel seltener, z. B. erst kurz vor dem völligen Versagen des Kreislaufs im Kollaps[1] zur Beobachtung kommen. Selbst bei insuffizienter Tätigkeit eines kranken Herzens ist die Erniedrigung des Drucks eine Ausnahme: durch kompensatorische Verengerung ausgedehnter Gefäßgebiete wird der Druck hochgehalten und eine möglichst gute Stromgeschwindigkeit in den lebenswichtigen Organen erzielt. Diese weitgehende Regulation des Aortendrucks gegenüber einseitigen Veränderungen der einzelnen ihn bedingenden Faktoren erschwert den Einblick in den inneren Zusammenhang der Arzneiwirkungen am Kreislauf. Denn die Kernfrage, ob der primäre Angriffspunkt im Nervensystem, im Herzen oder in den Gefäßen liegt, läßt sich niemals ohneweiters entscheiden.

Analyse der Drucksenkung.

Darüber vermag nur eine nähere Analyse des Blutdrucks im Tierexperiment Aufschluß zu geben. Hier stehen uns einwandfreie Methoden zur Verfügung, um wenigstens für jene hochgradigen Veränderungen, welche die Regulationen durchbrechen, die Ursachen der Blutdrucksteigerung oder Blutdrucksenkung festzustellen.

Fällt der Aortendruck, so kann dies von einer Verminderung des Zustroms zu den großen Gefäßen des Körperkreislaufes oder von einer Abnahme der Gefäßwiderstände herrühren. Die verminderte Füllung der Aorta und ihrer Zweige ist immer Folge eines verminderten Schlagvolumens des Herzens. Dieses kann aber auch zu gering werden, ohne daß das Herz selbst durch eine Giftwirkung geschädigt ist. Dieser Fall tritt z. B. ein, wenn die linke Kammer aus ihren Quellgebieten zu wenig Blut erhält; so kann durch einen Krampf der Lungengefäße ein Hindernis für die Überführung des Blutes aus dem rechten Herzen in das linke entstehen, so daß die linke Kammer leer läuft und die Aorta nur ungenügend füllen kann. Krampf der Lungengefäße kann so nach gewissen Chokgiften zur Ursache eines Druckabfalles in der Aorta werden[2]. Aber die linke Kammer muß auch leer laufen, wenn das rechte Herz zu wenig Blut erhält, denn sie wird ja vom rechten Herzen her gespeist. Eine solche Verminderung des Zustromes zum rechten Herzen kann durch sehr verschiedene Störungen des Körperkreislaufes entstehen. Sowohl eine Lähmung der Darm- und Lebergefäße, die zur Anhäufung des Blutes in diesen Gebieten führt, wie auch ein Krampf der Lebergefäße, der z. B. wieder nach Chokgiften (*Pick* und *Mautner*) zum Hindernis für das Abströmen des Darmblutes zum Herzen werden kann, müssen beide den Zustrom zum rechten Herzen vermindern und dadurch indirekt eine Abnahme des Schlagvolumens auch des linken Herzens hervorrufen. Es ist somit einleuchtend, daß die Veränderung des Aortendruckes für sich allein noch keinen

[1] *Thannhauser*, Münchner med. Wochenschr. 1916, Nr. 16, S. 581.
[2] *E. Pick* u. *Mautner*, Münchner med. Wochenschr. 1914, Nr. 35.

Aufschluß darüber gibt, an welcher Stelle des Kreislaufes die toxische Störung angreift. Erst eine eingehendere Untersuchung der Herztätigkeit und des Zustandes der wichtigsten Gefäßgebiete kann darüber entscheiden, welche primäre Störung die Drucksenkung in der Aorta verschuldet.

Ist eine allgemeine Gefäßerweiterung, insbesondere eine Lähmung der überaus dehnbaren Darm- und Lebergefäße, die Ursache des Druckabfalls, so muß sich der normale Blutdruck durch eine künstliche Verkleinerung des Gesamtquerschnitts der Strombahn wiederherstellen lassen. Diese Entscheidung läßt sich durch Aortenkompression treffen. Der Druck steigt dann wieder zur Norm.

Ist durch einen solchen Versuch festgestellt, daß Gefäßerweiterung die Ursache der Blutdrucksenkung war, so muß weiter untersucht werden, ob der Verlust der centralen Innervation oder ein Versagen der peripheren Apparate die Gefäße ihres Tonus beraubte. Zur Prüfung der peripheren Erregbarkeit dient die elektrische Reizung des Gefäßnervencentrums im Halsmark oder die Reizung von Gefäßnerven (N. splanchnicus).

Analyse der Drucksteigerung.

Hat die Verengerung großer Gefäßgebiete durch ein Gift zur Blutdrucksteigerung geführt, so ist gleichfalls noch zu entscheiden, ob sie auf Erregung der vasomotorischen Centren oder auf einer Reizung der in der Gefäßwand gelegenen peripheren Apparate beruht. Zur Unterscheidung, ob die Gefäßverengerung central oder peripher angreift, kann das Verhalten des Blutdrucks nach Halsmarkdurchschneidung dienen. Um auch die untergeordneten Gefäßnervencentren im Rückenmark auszuschalten, müssen sie durch Ausbohrung zerstört werden. Central angreifende Gifte, z. B. Strychnin, steigern unter solchen Umständen den Druck nicht mehr. Wirkt dagegen ein Gift auch nach derartiger Ausschaltung der centralen Innervation noch auf den Aortendruck ein, so muß es peripher, d. h. in der Gefäßwand selbst angreifen. Digitalissubstanzen, Adrenalin, Barytsalze rufen z. B. auch dann noch mächtige Blutdrucksteigerung hervor.

Lähmung der vasomotorischen Centren.

Geht eine Gefäßlähmung von den vasomotorischen Centren aus, so kann man die Abnahme der Erregbarkeit bei der Anwendung verschiedener Reizmittel stufenweise verfolgen. Die vasomotorischen Centren verlieren zuerst ihre reflektorische Reizbarkeit bei der Erregung sensibler Nerven: der Blutdruck steigt nicht mehr bei Reizung des Ischiadicus. Dann werden die chemischen Reizmittel der Centren allmählich wirkungslos; so können wir, da das Erstickungsblut die normalen Vasoconstrictorencentren erregt, den Erstickungsversuch als einen Maßstab zur Prüfung ihrer Erregbarkeit verwenden. Endlich versagt bei völliger Lähmung der Vasomotoren auch die direkte elektrische Reizung des Halsmarks.

Periphere Gefäßlähmung.

Ist die Gefäßlähmung peripher, so werden selbstverständlich die genannten Reizmittel der Vasomotorencentren gleichfalls unwirksam. In diesem Falle versagt aber auch die Reizung der vasomotorischen Nerven selbst. Handelt es sich, wie z. B. bei der Arsenvergiftung, um eine peripher angreifende Lähmung in den Gefäßen der Baucheingeweide, so wird der Erfolg der Splanchnicusreizung mit der fortschreitenden Giftwirkung immer geringer werden.

Durch derartige Versuche wird die Abhängigkeit oder Unabhängigkeit der Wirkung vom Centralnervensystem mit Sicherheit erwiesen; ob jedoch die Blutdruckveränderung ausschließlich von peripher angreifenden Veränderungen der Gefäßweite abhängt, oder ob sie auch vom Herzen ausgeht, das erfahren wir daraus nicht. Dies kann einwandfrei nur durch eine weitere Analyse entschieden werden, bei der man die Wirkung auf das Herz und die auf die Gefäße besser auseinanderzuhalten vermag. *Unterscheidung von Herz- und Gefäßwirkungen.*

Vielfach hat man versucht, die centrale Gefäßinnervation sowie die Erregbarkeit der peripheren vasomotorischen Apparate durch große Gaben lähmenden Giftes, wie Chloralhydrat oder Amylnitrit, auf pharmakologischem Wege auszuschalten und dann erst die Wirkung blutdrucksteigernder Substanzen zu prüfen; trat die Blutdrucksteigerung noch ein, so hat man geschlossen, daß sie nur vom Herzen herrühren könne. Diese Versuchsanordnung ist aber nicht einwandfrei, denn durch die Wirkung des zweiten Giftes kann die durch das erste hervorgerufene Lähmung der Gefäßinnervation wieder aufgehoben werden, und der Schluß auf eine reine Herzwirkung ist dann unberechtigt.

Geht eine Blutdruckwirkung nicht von Veränderungen der Gefäßweite aus, so muß sie von Ab- oder Zunahme der Herzleistung für den Kreislauf, d. h. von seiner Minutenförderung abhängen. Von groben Veränderungen der Herztätigkeit und Frequenz kann man sich am Frosche schon durch die bloße Inspektion nach „Fensterung" der Thoraxwand überzeugen. Genaueren Aufschluß über den Rhythmus der einzelnen Herzteile und damit über das Verhalten von Reizerzeugung und Reizleitung ergibt die „Suspensionsmethode" am Froschherzen. Auch beim intakten Kreislaufe der höheren Versuchstiere lassen sich durch gleichzeitige Registrierung des Blutdruckes und der Herzbewegungen (Suspension der einzelnen Herzteile), durch Plethysmographie des Herzens und ähnliche Methoden[1] Anhaltspunkte zur Beurteilung der Herztätigkeit gewinnen. Völlig einwandfrei läßt sich jedoch der eigentlich maßgebende Faktor, das Schlagvolumen des Herzens, am intakten Kreislauf nur durch die Eichung der Blutmenge feststellen, welche das Herz in die Aorta befördert; die Messung des Minutenvolums durch eine in die Aorta eingesetzte Stromuhr (*Tigerstedt*[2]) hat neuerdings für das Adrenalin, die Digitalissubstanzen u. s. w. wichtige Ergebnisse geliefert. *Analyse der Herzwirkung.*

Endlich hat die Untersuchung der Aktionsströme des Herzens im Elektrokardiogramm in den letzten Jahren auch der Pharmakologie des Kreislaufs große Förderung gebracht, insbesondere ist diese Untersuchungsmethode geeignet, die Veränderungen von Reizerzeugung und Reizleitung auch nach therapeutischen Gaben an Kreislaufskranken zu verfolgen, und ergänzt dadurch die in der voll ausgeprägten Giftwirkung im Tierexperiment gewonnenen Beobachtungen über die Beeinflussung des Rhythmus der Herzteile durch klinische Befunde. *Elektrokardiogramm.*

Die Registrierung der Aktionsströme gibt Aufschluß über die Entstehung der Erregungsvorgänge an den normalen Orten der Reizerzeugung oder an den in der Norm ruhenden Herzteilen (Nomotopie

[1] Kardiometer von *Roy* u. *Adam*, Philosoph. Transact., Bd. 183, S. 302; Plethysmographie vom Perikard aus, vgl. *Knoll*, Ber. d. Wiener Akademie der Wissenschaften 1880, Bd. 82; ferner *Lehndorff*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1909, Bd. 61, S. 418.

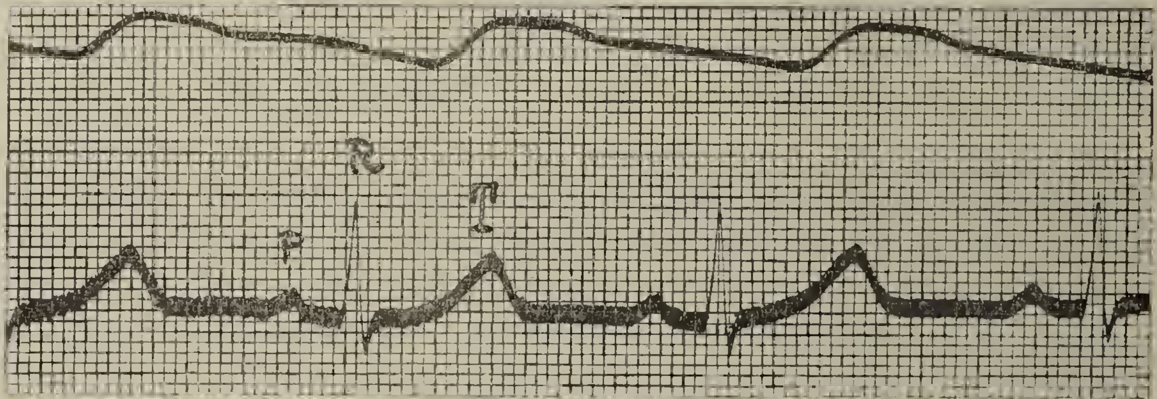
[2] *Tigerstedt*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 3, und 1907, Bd. 19.

und Heterotopie der Herzreize) und vermag auf diesem Wege die toxischen Arhythmien besser zu analysieren als alle älteren Methoden. Über das Ausmaß der Herzcontraction und das für die Circulationsgröße entscheidende Pulsvolumen vermag das Elektrokardiogramm aber nichts auszusagen.

Das Prinzip des von *Einthoven* in die Untersuchungsmethodik eingeführten Saitengalvanometers besteht darin, daß ein elektrischer Leiter, u. zw. ein sehr feiner Faden, der sich in einem magnetischen Kraftfelde befindet, von elektrischen Strömen, die das zu untersuchende physiologische Untersuchungsobjekt (Herz. Muskel, Nerv) liefert, nach der *Ampère*schen Regel proportional der Stärke des durchfließenden Stromes abgelenkt wird[1]. Seine Bewegungen werden etwa 500mal vergrößert photographisch aufgenommen.

Fig. 28 zeigt eine mit einem Saitengalvanometer gewonnene Stromkurve des menschlichen Herzens. Sie stellt bei dem komplizierten Bau des Herzmuskels

Fig. 28.



Normales Elektrokardiogramm nach Einthoven.
(Obere Kurve: Der gleichzeitig aufgenommene Carotispuls.)

natürlich keine einfache Aktionsstromkurve dar, wie sie der quergestreifte Muskel liefert, sondern ist die Summe von Erregungsvorgängen, deren Deutung im einzelnen noch nicht ganz geklärt ist.

Die von *Einthoven* eingeführte Nomenklatur bezeichnet die erste Erhebung im Elektrokardiogramm mit *P*, die zweite steile Zacke mit *R*, die absteigende mit *S* und die letzte Erhebung mit *T*.

Da die Beziehungen der Vorhofzacke *P* und der übrigen Zackenkomplexe, sowie die in der Kurvenstrecke zum Ausdruck kommende Überleitungszeit experimentell festgelegt sind, so treten die verschiedenen Formen von Arhythmien, Dissoziation der Kammer- und Vorhofpulse, Vorhoftachykardie und Vorhofflimmern u. s. w. in der Kurve hervor.

Herzisolierung. Zur Ergänzung der Feststellungen über die Herzleistung im Kreislauf dient der Versuch am isolierten Herzen. Er gestattet die eingehendste Analyse der am Herzen selbst angreifenden Giftwirkungen und charakterisiert sie als primäre Veränderungen der Herztätigkeit, weil die Beobachtung hier unabhängig von allen sekundären Einflüssen des Centralnervensystems und unabhängig von gleichzeitigen Veränderungen im Gefäßsystem erfolgt.

Das klassische Objekt für derartige Untersuchungen ist das überlebende Froschherz.

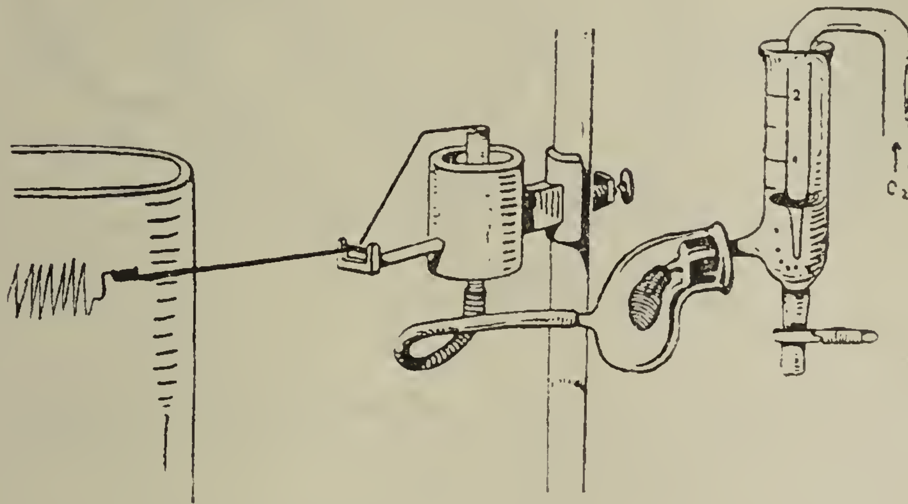
Cyon hat zuerst 1866 im Laboratorium *C. Ludwigs* solche Versuche angestellt[2]. Seither läßt man entweder das isolierte Froschherz, wie dies schon *Blasius* und

[1] Vgl. *W. Einthoven, Pflügers* Archiv. Bd. 99, S. 472, u. 122, S. 517. Zusammenfassung in den Verhandlungen der Naturforscher und Ärzte, Karlsruhe 1911. *Kraus* u. *Nicolai*, Das Elektrokardiogramm, Veit, Leipzig 1910. *Levis*, Mechanismus der Herzaktion. Wien-Leipzig 1912.

[2] *Cyon,* Berichte d. Kgl. Sächs. Gesellschaft d. Wissensch. 1866, S. 256.

Boehm[1] 1871 getan haben, mit erhaltenem Sinus und Vorhöfen mit Hilfe seiner eigenen Klappen arbeiten[2] oder man benutzt den von seinem Sinus und Vorhöfen durch eine Ligatur abgeschnürten Froschventrikel, der durch eine eingeführte Doppelwegkanüle Nährlösung empfängt und wieder auswirft, indem die Circulation durch künstliche Ventile geregelt wird, welche die Klappen ersetzen. In dieser Anordnung hat der *Williams*sche Froschherzapparat[3], den wir in Fig. 30 abbilden, zu zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen gedient. Aber auch eine einfache „Trichterkanüle", aus der das Herz die Nährlösung unter dem sehr geringen Drucke einer 1—2 *cm* hohen Flüssigkeitssäule bezieht und mit Hilfe seiner eigenen Schläge durchmischt, genügt, um das Organ viele Stunden hindurch schlagfähig zu erhalten (*W. Straub*)[4]. Endlich kann man die Tätigkeit des Froschherzens, u. zw. der Kammer wie auch der Vorhöfe, stundenlang in einem einfachen „Nährbade" registrieren, wenn man den Ventrikel vorher aufgeschnitten hat, so daß er bei seinen Pulsen für eine genügende Erneuerung seines Inhaltes sorgt (*Amsler*)[5]. Da sich das Froschherz aus den Spalten seiner Hohlräume ernährt und eines besonderen Gefäßsystems entbehrt, sind so einfache Anordnungen möglich. Ja, auch einzelne, aus beliebigen Teilen der Kammer ausgeschnittene Streifen lassen sich stundenlang unter geeigneten Bedingungen in rhythmischer Tätigkeit erhalten[6].

Fig. 29.



Die Bewegungen der Kammer können entweder durch einfache Hebelübertragung oder plethysmographisch verzeichnet werden (vgl. die Abbildung einer Anordnung mit modifizierter *Straub*scher Kanüle in Fig. 29).

Welches Verfahren man wählt, hängt von den speziellen Zwecken der Untersuchung ab. Als künstliche Nährlösung kann verdünntes Blut, Kaninchenserum oder auch *Ringer*sche Salzlösung verwendet werden. In erster Linie kommt es auf das richtige „physiologische Gleichgewicht" der anorganischen Ionen in der Nährlösung (vgl. S. 300) an. Auch muß für ausreichende Sauerstoffsättigung gesorgt sein.

Als Beispiel für die in der Pharmakologie vielgebrauchten Untersuchungen am isolierten Froschherzen sei der *Williams*sche Apparat noch näher geschildert. Hier circuliert die Nährlösung unter einem willkürlich einstellbaren Druck durch ein Röhrensystem, das den Körperkreislauf darstellt.

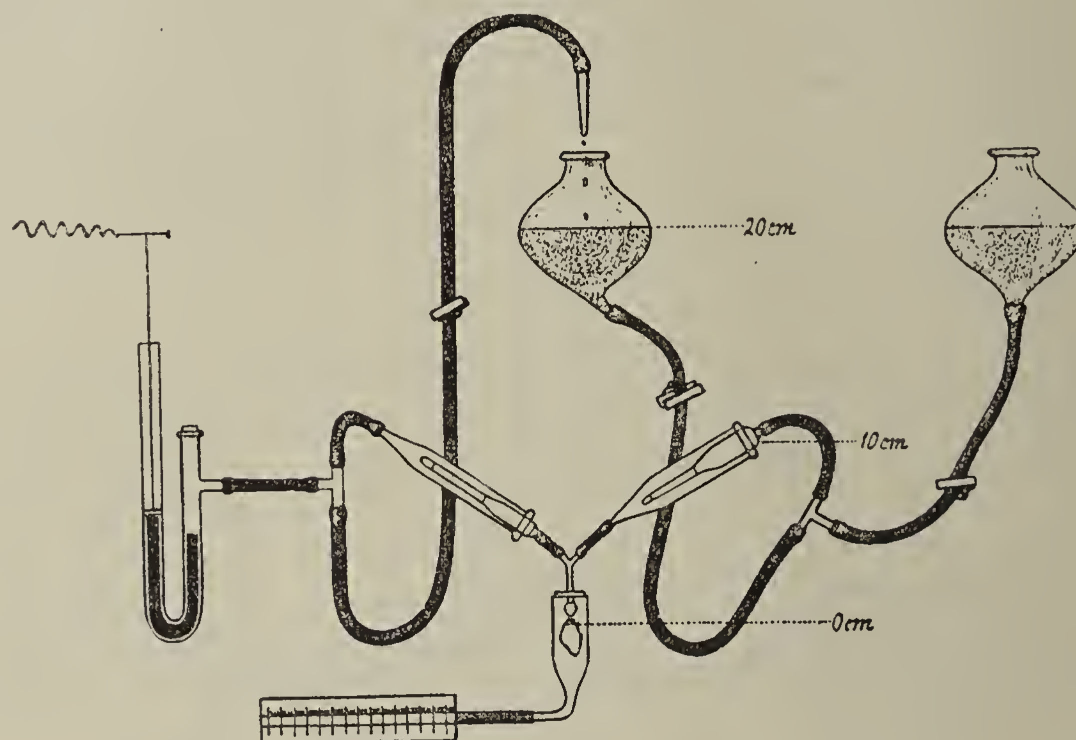
Zwei kugelförmige, etwa 30 cm^3 fassende Glasreservoire sind zur Aufnahme von normaler und vergifteter Nährlösung bestimmt. Die abgehenden Gummi-

---

[1] *Blasius,* Verhandl. d. Physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. 1871. Bd. 2, S. 49; *Boehm, Pflügers* Archiv 1872, Bd. 5, S. 153.
[2] *Hartung,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 1 u. a.
[3] *Williams,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13, S. 1.
[4] Vgl. *Straub,* Biochemische Zeitschrift 1910, Bd. 28, S. 392.
[5] *Amsler,* Centralbl. f. Physiol. 1916, Bd. 31, S. 467.
[6] *S. Loewe,* Zeitschr. f. exp. Med. 1918, Bd. 6, S. 289.

schläuche vereinigen sich in einem Gabelrohr, das die normale oder die vergiftete Nährlösung durch das Zuflußventil zu einer Doppelwegkanüle führt, die in den Ventrikel eingebunden ist. Der andere Ast der Doppelwegkanüle ist mit einem zweiten Ventil verbunden, welches nach Art der Aortenklappen das Blut vor dem Zurücktritt in das Herz verhindert. Durch dieses Ventil fließt das Blut wieder ins Reservoir zurück. In den die Arterien des Kreislaufes ersetzenden Teil des Röhren-

Fig. 30.



systems ist ein Manometer eingeschaltet. Durch Verengen oder Erweitern der Ausflußöffnung läßt sich der Druck in dem Röhrensystem — der Blutdruck im künstlichen Aortensystem — willkürlich variieren.

Sobald man einen Abflußwiderstand erzeugt, verzeichnet das Herz bei jeder Systole einen bestimmten Druckzuwachs im Manometer. Hält man den Abflußwiderstand konstant, so kann eine Änderung des Mitteldruckes und der Pulsgröße in dem unveränderlichen Röhrensystem nur durch Änderungen der Herztätigkeit zu stande kommen. Die Methode gestattet die Bestimmung des Pulsvolumens entweder durch Messung der ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge oder auch durch plethysmographische Aufzeichnung der Volumdifferenzen des Ventrikels in systolischer und diastolischer Stellung (vgl. Abbildung). Die Arbeitsleistung des Herzens kann jederzeit für die Zeiteinheit oder für den einzelnen Herzschlag berechnet werden, denn die geleistete Arbeit ist das Produkt der ausgeworfenen Blutmenge, des Pulsvolums, mal der Widerstandshöhe, gegen die das Blut ausgeworfen ist. Steigert man die Höhe der Überlastung durch Heben der Ausflußröhre, so kommt man endlich so weit, daß das Herz den Widerstand nicht mehr zu überwinden vermag: die sog. absolute Kraft des Herzens (*Dreser*[1]).

Versuche am isolierten Warmblüterherzen. Bei genügender Durchströmung seiner Coronargefäße kann man auch das Säugetierherz unabhängig vom Centralnervensystem und unbeeinflußt von den wechselnden Widerständen des Körperkreislaufs stundenlang schlagfähig erhalten und der Erforschung von direkten Giftwirkungen zugänglich machen. Die Methode der Isolierung des *Herz-Lungenkreislauf.* Herz-Lungenkreislaufes nach *H. E. Hering*[2] und *Bock*[3] schaltet zu diesem Zwecke den ganzen Körperkreislauf aus und leitet nach Unterbindung der Aorta descendens und ihrer übrigen Abzweigungen

[1] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 227.
[2] *H. E. Hering*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 72, S. 163.
[3] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898. Bd. 41, S. 158. Eine ähnliche Versuchsanordnung benützte schon *Tschistowitsch*. Zentralbl. f. Physiol. 1887, Bd. 1, S. 133.

den Blutstrom aus einer Carotis durch ein Röhrensystem in die Vena jugularis. Das Herz arbeitet dann in einem Kreislaufe, der auf die Herz- und Lungengefäße reduziert ist, sonst aber nur aus Röhren von unveränderlichem Widerstande besteht. Vollständig isoliert ist das durch Speisung seiner Coronargefäße mit körperwarmer Nährlösung geeigneter Zusammensetzung überlebend erhaltene Warmblüterherz. Diese von *Langendorff*[1] ausgebildete Methode beruht auf der schon *Carl Ludwig* bekannten Tatsache[2], daß auch das Herz eines eben verbluteten warmblütigen Tieres sich „überlebend" erhalten läßt, wenn das Kranzgefäßsystem des Herzens mit defibriniertem körperwarmen Blute oder anderen geeigneten Nährlösungen durchströmt wird. In einer feuchten Kammer schlägt das Herz dann stundenlang regelmäßig fort.

Durchblutung des überlebenden Herzens.

Langendorff läßt das Blut unter Druck in die Aorta einströmen; die Aortenklappen werden geschlossen, und es bleibt dem Blute kein anderer Weg, als der durch die Coronargefäße. Aus dem rechten Vorhof fließt das Blut ab. Die Herzhöhlen sind leer. Die Contractionen können graphisch verzeichnet werden. Die Ausschläge sind während längerer Zeitperioden von genügender Gleichmäßigkeit. Die Leistung des Herzens ist aber in hohem Grade von der Speisung seines Coronarkreislaufes und von der Temperatur abhängig. Bleiben diese konstant, so darf eine Veränderung der Herztätigkeit auf ein zugesetztes Gift bezogen werden.

Das nach *Langendorff* durchblutete Herz bleibt in seinen nervösen und muskulären Elementen bei genügender Erregbarkeit und ist z. B. auch den Einflüssen des Vagus und Accelerans noch zugänglich (*Langendorff, Hering, Steinberg*[3]).

Analyse der Gefäßwirkungen.

Der Beobachtung des isolierten Herzens steht die Prüfung pharmakologischer Agenzien an den überlebenden Gefäßen gegenüber. Die Gefäße in den Organen, die aus dem Körper herausgenommen und mit defibriniertem körperwarmen Blute oder auch nur mit *Ringer*scher Lösung durchleitet werden, „überleben" gleichfalls lange Zeit. Wenn man die Durchleitungsflüssigkeit unter konstantem Druck in die Arterien, z. B. der Niere, Milz oder einer Extremität, einlaufen läßt und die in der Zeiteinheit aus der Vene ausfließende Menge bestimmt, so kann eine Zu- oder Abnahme der Stromgeschwindigkeit nur auf einer Veränderung der Strombahn beruhen, deren Ursachen in der Gefäßwand selbst liegen.

Gefäßweite bei der „Durchblutung" isolierter Organe.

Mosso[4] hat in *Carl Ludwigs* Laboratorium mittels der Methode der Durchblutung zuerst die periphere Wirkung eines Giftes auf die Gefäßwände festgestellt. Es darf aber nicht vergessen werden, daß selbst bei der Durchleitung defibrinierten Blutes, das zur Erhaltung der chemischen Vorgänge in den Geweben außerordentlich geeignet ist, sich die überlebenden Gefäße keineswegs mehr unter physiologischen Bedingungen befinden; niemals strömt auch bei einem dem normalen Blutdruck entsprechenden Zufluß das Blut so rasch wie im lebenden Tiere, und seine Ausströmungsgeschwindigkeit nimmt mit der Zeit von selbst ab (*Brodie*[5]). Schon die geringfügigsten Abweichungen der künstlichen Nährlösungen von der Zusammensetzung des normalen Blutes, z. B. auch die Defibrinierung desselben, sind hiefür von

---

[1] *Langendorff, Pflügers* Arch. 1895, Bd. 61, S. 291.

[2] *Carl Ludwig* hatte das vollständig aus dem Kreislauf herausgeschnittene Warmblüterherz schon 1846 (*Wild*, Ztschr. f. rat. Med. 1846, Bd. 5) von der Carotis eines anderen lebenden Tieres aus künstlich durchblutet.

[3] *Langendorff*, a. a. O.; *Hering, Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99, S. 245; *Steinberg*. Ztschr. f. Biolog. 1908, Bd. 51.

[4] *Mosso*, Arbeiten aus der Physiol. Anstalt zu Leipzig. 1874. S. 305.

[5] *Brodie*, Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 266, sowie *Pfaff* u. *Vejnx-Thyrode*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 324.

Bedeutung. Die Methode birgt also manche Fehlerquellen in sich. Die gleichmäßigsten Resultate ergibt noch die Durchströmung mit blutfreier *Ringer*scher Lösung[1].

Infolge der wechselnden Verteilung der Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren und der wechselnden Erregbarkeit ihrer Endapparate in der Gefäßwand verhalten sich die Gefäßgebiete der einzelnen Organe auch der gleichen Giftkonzentration gegenüber oft wesentlich verschieden; sie reagieren nicht bloß quantitativ verschieden, sondern das eine Gefäßgebiet kann sich gegen ein Mittel, das in anderen z. B. verengernd wirkt, ganz refraktär verhalten oder sogar erweitert werden[2]. Um ein zutreffendes Bild der Veränderung der Blutverteilung durch periphere Gefäßwirkung zu gewinnen, bedarf es daher quantitativer Feststellungen über das Verhalten aller wesentlichen Gefäßgebiete. Zur Untersuchung der Haut- und Muskelgefäße des Frosches dient die Durchströmung der Hinterextremitäten des Frosches nach *Läwen* und *Trendelenburg*[3]. Zur Prüfung der Hautgefäße der Warmblüter ist die Durchströmung der Ohrgefäße des Kaninchens[4] empfohlen worden. Das Splanchnicusgebiet des Frosches kann nach dem Verfahren von *Fröhlich* und *Morita*[5] nach Unterbindung der Kopf-, Lungen- und Extremitätengefäße von der Aorta aus durchströmt werden. Bei der Durchleitung überlebender Organe von Warmblütern läßt sich insbesondere ein verschiedenes Verhalten der Gefäßgebiete des Herzens, der Nieren- und der Haut- und Muskelgefäße sowie der Darm- und Lebergefäße feststellen.

Verhalten ausgeschnittener Arterienstreifen.

Die Durchströmungsversuche werden ergänzt durch weitere Untersuchungsmethoden, welche die Tonusänderungen an ausgeschnittenen circulären Arterienstreifen direkt zur Anschauung bringen. Man kann nämlich, wie dies insbesondere *v. Frey* und *O. B. Meyer*[6] gezeigt haben, isolierte Blutgefäße bei geeigneter Behandlung in körperwarmer *Ringer*scher Lösung tagelang in reizbarem Zustande erhalten. Gifte mit peripheren Angriffspunkten erweisen ihre Wirkung auf die Arterienwände an diesem Objekt in ganz specifischer Weise[7].

Untersuchung der Gefäßgebiete im lebenden Körper.

Die peripheren Gefäßwirkungen sind aber keineswegs allein maßgebend für das Verhalten der verschiedenen Gefäßgebiete innerhalb des lebenden Körpers. Hier unterliegen dieselben auch den Einflüssen des centralen Nervensystems und sind, wie früher erwähnt, vielfach von kompensatorischen Einwirkungen untereinander abhängig. Deshalb bedarf es, um die Beteiligung der einzelnen Gefäßgebiete an den Circulationsveränderungen im Gesamtorganismus festzustellen, noch

---

[1] Im defibrinierten Blut und im Blutserum stören gefäßverengende Substanzen, die bei der Gerinnung in das Serum gelangen (*O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195).

[2] Vgl. *Ogawa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

[3] *Läwen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415; *Trendelenburg*, ebenda 1910, Bd. 63, S. 161.

[4] *Krawkow*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151, S. 583; *Rischbieter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 355.

[5] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 277.

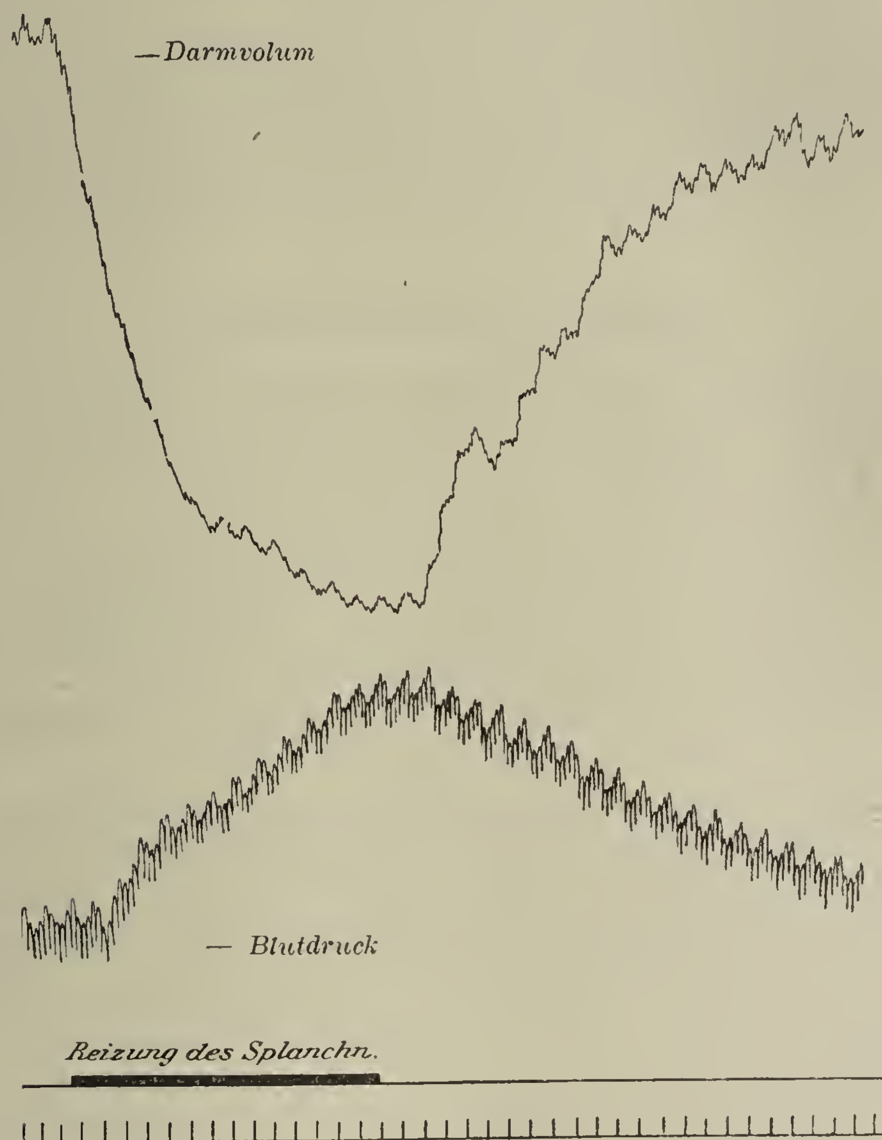
[6] *v. Frey*, Sitzungsber. d. Physikal.-med. Ges. in Würzburg 1905; *O. B. Meyer*, Zeitschr. f. Biologie. 1907, Bd. 38, S. 352; ebenda 1913, Bd. 61, S. 275; *H. Full*, ebenda 1913, Bd. 61, S. 287; *Günther*, Zeitschr. f. Biologie 1915, Bd. 65, S. 401, und ebenda 1916, Bd. 66, S. 280.

[7] Vgl. *Langendorff*, Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 21, Nr. 17.

anderer Methoden[1], welche die Durchblutung der einzelnen Organe intra vitam zu messen gestatten. Die Beobachtung des Venenausflusses und die Plethysmographie sind hiefür geeignet.

Plethysmographie. Die Plethysmographie verzeichnet die Volumänderungen, welche ein Organ erfährt, das mit seinen zu- und abführenden Blutgefäßen

Fig. 31.



Volumkurve einer Darmschlinge bei Splanchnicusreizung.

luftdicht in eine zweckentsprechend konstruierte Kapsel eingeschlossen ist. *Roy*[2] hat mittels dieser Methode die Volumschwankungen der Niere zuerst gemessen (Onkometer). Jetzt werden besonders die *Schäfer*schen Plethysmographen gebraucht (*Schäfer* u. *Moore*[3]). Verbindet man die Kapsel mit einem Volumschreiber (Pistonrecorder od. dgl.), so werden die einzelnen Pulse auf der Kurve sichtbar, da die Vermehrung des Gefäßinhaltes, den das eingeschlossene System bei jeder Systole des Herzens erfährt, Luft aus dem Onkometer verdrängt. In gleicher Weise folgt das Volum des eingeschlossenen Organs auch in längeren Perioden den Schwankungen des Blutdrucks, wenn die Gefäße durch einen steigenden Blutdruck passiv erweitert werden oder bei sinkendem Blutdruck eine geringere Füllung erhalten.

---

[1] Vgl. über die Methoden *F. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399; *Biedl, Pflügers* Arch. 1897, Bd. 67, S. 446; *Barcroft* und *Brodie*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, S. 18.

[2] *Roy*, Journ. of Physiol. 1881, Bd. 3, S. 203.

[3] *Schäfer* und *Moore*, Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 5.

Deutung der plethysmographischen Kurven. Die plethysmographische Kurve bewegt sich also immer in gleichem Sinne wie die Blutdruckkurve, wenn das eingeschlossene Gefäßgebiet nicht selbst durch das pharmakologische Agens beeinflußt wird. Verengt sich aber das eingeschlossene Gefäßgebiet selbst, so nimmt das Volum des Organs bei einer Blutdrucksteigerung nicht zu, es schrumpft vielmehr und die beiden Kurven bewegen sich in entgegengesetzter Richtung. Erweitert sich umgekehrt das Gefäßgebiet aktiv, so erhebt sich die plethysmographische Kurve auch bei gleichbleibendem oder sogar fallendem Blutdruck und kreuzt so wieder die Carotiskurve. Anbei bringen wir das Beispiel einer plethysmographischen Kurve (vgl. Fig. 31), welche die Volumänderungen einer in den Plethysmographen eingeschlossenen Darmschlinge durch die Verengerung der Darmgefäße bei Splanchnicusreizung demonstriert[1]. Die Methodik gestattet (wie auch die Ausflußmethodik) die gleichzeitige Feststellung der Durchblutung mehrerer Gefäßgebiete und ihrer gegenseitigen Beziehungen. Pharmakologische Veränderungen der Gefäßweite lassen sich dabei durch vorherige Durchschneidung sowie durch Reizung der Gefäßnerven weiter analysieren.

Pharmakologie des Herzens.

Herzbewegung. Das Herz trägt die Bedingungen seiner Tätigkeit in sich selbst (*Albrecht v. Haller*). Die Reize für die „automatische" Herzbewegung entstehen beim Froschherzen im Venensinus, beim Warmblüterherzen an den Einmündungsstellen der Hohlvenen[2]. Auch die Rhythmik des Herzens wird in der Norm an diesen Stellen bestimmt, d. h. die Bewegungsreize für das Herz werden hier in rhythmische umgewandelt (*Gaskell, Engelmann*). Der Zustand dieser Centren für die Herzbewegung wird durch Arzneimittel und Gifte in mannigfacher Weise beeinflußt.

Rhythmus. Zum Verständnis der bei vielen Lebensvorgängen[3] beobachteten Erscheinung des Rhythmus sei noch folgendes bemerkt: Es gehört zu den wenigen sichergestellten und fundamentalen Eigenschaften aller nervösen Centren — gleichgiltig, ob man ihre histologischen Charakteristica in Nervennetzen oder in Ganglienzellen sucht —, daß sie im stande sind, dauernd zufließende Reize zu summieren und dadurch deren ökonomische Verwertung zu ermöglichen. Die Summation führt nach einer gewissen Zeit in den nervösen Apparaten zur Entladung von Energie, und es folgt eine Phase der Erschöpfung, in der die Centren für Reize unempfindlich — „refraktär" — sind, bis sich in ihnen wieder genügende Energie neu gebildet hat. Katabolische und anabolische Vorgänge wechseln so ab. Diese Periodizität der Vorgänge in den Centren findet ihren sichtbaren Ausdruck in der periodischen Tätigkeit der Erfolgsorgane, z. B. der Atmungsmuskeln, des Herzens u. s. w.

Für diese in der Norm dauernd in Anspruch genommenen Centren ist die refraktäre Phase eine Lebensbedingung, um den notwendigen Energieersatz zu gewährleisten.

Qualitäten der Herzcontraction. Nach *Gaskells* und *Engelmanns* grundlegenden Arbeiten haben wir an der Herztätigkeit verschiedene Qualitäten zu unterscheiden, die getrennt beeinflußbar sind. Je nach dem Zustand der reizerzeugenden Apparate im Sinus richtet sich die Frequenz der den übrigen Herzabschnitten zufließenden Reize (Chronotroper Einfluß des Sinus). Dadurch wird die erste Eigenschaft des Herzens, die wir zu betrachten haben, seine Rhythmik bestimmt. Die *Keith-Flack*schen Sinusknoten sind die Ursprungsstelle der Reize, denen die übrigen Herzteile normalerweise folgen. Doch ist die Fähigkeit zur Reizerzeugung nicht auf diese führenden Orte beschränkt; vielmehr ist die Automatie der übrigen

[1] Aus *Arno Lehndorff, Engelmanns* Arch. 1908, S. 362.

[2] *Adam, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 111, S. 607.

[3] Vgl. dazu *Steinach,* Die Summation einzeln unwirksamer Reize als allgemeine Lebenserscheinung. *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 125, S. 239 u. 290.

Herzteile nur latent, d. h. sie kommt nicht zur Geltung, solange die führenden Sinusapparate in Tätigkeit sind und die untergeordneten hemmen — ähnlich wie bei den Vorgängen der „intracentralen Hemmung" im Centralnervensystem. Die untergeordnete Automatie erwacht erst, wenn die Reizerzeugung im Sinus abgeschwächt ist oder erlischt. Dies kommt aber bei toxischen Störungen häufig vor. Dann schlagen die unteren Herzteile unter dem Einflusse der sog. sekundären und tertiären Reizbildungscentren, die in der Norm nur der Reizleitung dienen: d. s. zunächst die an der Vorhofskammergrenze gelegenen Atrioventrikular- oder Tawaraknoten und die Ausläufer des Reizbildungs- und Reizleitungssystems in der Kammer selbst (*His*sches Bündel und dessen Aufsplitterung).

Die Tätigkeit der Ventrikel wird bedingt und ist pharmakologisch zu beeinflussen durch die folgenden Faktoren: 1. durch die Rhythmik der führenden reizerzeugenden Apparate (chronotrope Wirkungen), 2. durch die Geschwindigkeit der Reizleitung im Herzen (dromotrope Wirkungen), 3. durch die Anspruchsfähigkeit der motorisch erregbaren Endapparate (Nerven oder Muskel) im Herzen (bathmotrope Wirkungen) und endlich 4. durch den augenblicklichen inneren Zustand des Herzmuskels. Dieser wird wiederum durch zwei Faktoren bedingt: durch den Tonus des Herzens, d. i. den Spannungsgrad seiner Muskeln in der Ruhelage, also in der Periode, von der aus die Kammern in die Diastole und in die Systole übergehen, und von der Contractilität, d. i. der Spannungszunahme, die der Herzmuskel in der Systole erreichen kann (Herzkraft). Beide Eigenschaften des Herzmuskels sind durch Gifte, aber auch durch Nerveneinfluß veränderlich (tonotrope und inotrope Wirkungen). Vom Tonus hängt das Ausmaß der Diastole ab, von Tonus und von Contractilität die Vollständigkeit der Systole.

Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen am Herzen.

Alle diese verschiedenen Eigenschaften des Herzens können von zweierlei Angriffspunkten aus eine Änderung erfahren. Sie sind sowohl von extrakardialen Nerven aus als auch intrakardial beeinflußbar. Vom Centralnervensystem erhält das Herz wieder eine doppelte Innervation: die hemmenden parasympathischen Vagus- und die beschleunigenden (fördernden) sympathischen Acceleransfasern. Beide Nerven sind von ihrem Ursprunge im Centralnervensystem aus sowie auch peripher an ihren Endigungen im Herzen pharmakologisch beeinflußbar.

Giftwirkungen auf die extrakardialen Nerven.

Wirkung auf die Centren der extrakardialen Nerven. Erregung des Vaguscentrums durch Gifte;

Das Centrum der Herzhemmungsnerven in der Medulla oblongata wird von einer Reihe von Giften direkt erregt. Das bekannteste Beispiel ist Erregung des Vaguscentrums durch den Sauerstoffmangel des Erstickungsblutes. Auch gewisse medulläre Krampfgifte, wie Pikrotoxin und Cicutoxin, erregen, wie die Erstickung, gleichzeitig das Vasomotorencentrum und das Vaguscentrum (*Böhm*[1]). Das Adrenalin (*Verworn, Biedl* und *Reiner*[2]) und die zur

[1] *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 279.

[2] *Verworn*, a. a. O.; *Biedl* und *Reiner*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 73, S. 385. *Neujean*, Arch. int. de pharmacodyn. et de thérapie 1904. Bd. 13. S. 45.

Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen[1] verursachen — abgesehen von allen sekundären Wirkungen dieser Gifte auf den Vagus — eine direkte Erregung seines Centrums. Es ist jedoch bei diesen blutdrucksteigernden Agenzien wie auch bei der Erstickung recht schwierig, die direkte Erregung des Vaguscentums von jener indirekten auseinanderzuhalten, die durch die gleichzeitige Steigerung des Blutdrucks bedingt wird.

durch hohen Blutdruck. Der Erregungszustand des Vaguscentrums ist nämlich, wie schon *Bernstein*[2] nachgewiesen hat, von der Höhe des Blutdrucks abhängig. Bei der vorübergehenden Blutdrucksteigerung durch Überfüllung des Gefäßsystems nimmt der Vagustonus zu; bei der Blutdrucksenkung durch Aderlaß steigt die Pulsfrequenz, und das Vaguscentrum wird dabei auch für reflektorische Einflüsse weniger zugänglich (*Verworn*[3]). Durch alle pharmakologischen Agenzien, die den allgemeinen Blutdruck steigern oder herabsetzen, wird also auch sekundär die Schlagfrequenz des Herzens verändert. So wird der Puls bei der Blutdrucksteigerung durch Strychnin verlangsamt (*S. Mayer*[4]), bei der Blutdrucksenkung durch Amylnitrit beschleunigt (*W. Filehne*[5]), während diese Gifte den Vagus keineswegs direkt beeinflussen.

Vagusdurchschneidung. Die Durchschneidung der Nervi vagi führt bekanntlich durch den Wegfall des normalen Vagustonus, je nach dessen verschiedener Stärke, bei den verschiedenen Tierarten zu mehr oder weniger starker Beschleunigung des Pulses. Auch die durch toxische oder anderweitige Erregung des Vagustonus bedingte Pulsverlangsamung fällt selbstverständlich nach Durchschneidung der Vagi fort.

Lähmung des Vaguscentrums. Lähmung des Vaguscentrums durch Gifte schaltet den Vagustonus, ganz wie die Durchschneidung der Nerven, aus und führt zu einer entsprechenden, je nach der Tierart verschieden stark ausgeprägten Beschleunigung der Pulse.

Erregung der Accelerans-centren. Aber auch durch Erregung der Acceleranscentren kann Pulsbeschleunigung entstehen.

Die Pulsbeschleunigung vor dem Erbrechen bietet ein Beispiel von solcher centralen Acceleransreizung. Ferner erregt das Erstickungsblut wie das Vaguscentrum auch das der Acceleratoren; am curarisierten Tiere ruft deshalb Erstickung nach vorheriger Ausschaltung der Vagi Pulsbeschleunigung hervor (*Dastre* und *Morat*, *Konow* und *Stenbeck*[6]). Bei erhaltenen Vagis überwiegt dagegen bei der Erstickung die Erregung des Vaguscentrums. Auch bei den medullären Krampfgiften, dem Pikrotoxin und Cicutoxin, ist an der Pulsbeschleunigung, die der anfänglichen Verlangsamung nachfolgt, wahrscheinlich eine centrale Acceleransreizung beteiligt[7].

Auch die Acceleranscentren haben einen beständigen Tonus, doch überwiegt bei erhaltenen Vagis der centrale Vagustonus den der

---

[1] Vgl. *Cushny*, Journ. of exper. Med. 1897, Bd. 2, S. 245; *Kochmann*, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 1905, Bd. 16.

[2] *Bernstein*, Zentralbl. f. d. Med. Wissensch. 1867, S. 1.

[3] *Verworn*, *Engelmanns* Arch. f. Physiol. 1903, S. 65.

[4] Vgl. *Siegm. Mayer*, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. 1872, Bd. 64.

[5] *S. Mayer* und *Friedrich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 55; *W. Filehne*, *Pflügers* Arch. 1874, Bd. 9, S. 470.

[6] *Dastre* und *Morat*, Arch. de Physiol. 1885; *Konow* und *Stenbeck*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1889, Bd. 1.

[7] Vgl. *Boehm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 279.

Acceleratoren (*H. E. Hering*[1]). Beide sind voneinander abhängig, da eine gegenseitige intracentrale Hemmung die beiden Einflüsse auf den Herzrhythmus in der Norm im Gleichgewicht hält. Deshalb bewirkt z. B. Depressorreizung auch nach der Durchschneidung beider Vagi noch Pulsverlangsamung, weil das reflektorisch übererregte Vaguscentrum dann die Acceleranscentren stärker hemmt[2].

Vagus- und Accelerans-end-apparate.

Die peripheren Wirkungen auf den Vagus und Accelerans sind aus den allgemeinen Gesichtspunkten für die Giftwirkungen auf das vegetative Nervensystem zu verstehen. Dementsprechend haben wir Beeinflussung des hemmenden Apparates durch Gifte zu erwarten, welche auch sonst an parasympathischen Nerven angreifen, und anderseits Beeinflussung des Accelerans durch Gifte, welche Beziehungen zu den sympathischen Nervenapparaten besitzen. Beide vegetativen Nervensysteme können durch Gifte an ihren Endigungen oder auch an den gangliösen Zwischenapparaten beeinflußt werden, die in ihren Verlauf eingeschaltet sind.

Periphere Vagus-wirkungen.

Bei den Giftwirkungen auf die peripheren Hemmungsapparate des vom parasympathischen System stammenden Herzvagus begegnen wir der gleichen Gruppe von Giften, deren specifische Beziehungen zu diesem System wir schon bei den Darmgiften kennen gelernt haben. So wissen wir vom Nicotin, daß es eine vorübergehende Erregung und nachfolgende Lähmung der in den Verlauf aller autonomen Fasern eingeschalteten Zwischenstationen hervorruft. Dadurch erklären sich die zuerst von *Schmiedeberg*[3] festgestellten eigenartigen Wirkungen auf die Herzhemmungsnerven.

Nicotin.

Vergiftet man einen Frosch mit einer geringen Menge Nicotin, so beobachtet man bald eine Verlangsamung der Herzaktion, ja meist steht das Herz sogar kurze Zeit in Diastole still. Dieser diastolische Stillstand dauert aber nur höchstens 1—2 Minuten an, und alsbald schlägt das Herz anscheinend wieder wie ein normales. Die Hemmungsapparate des Herzens zeigen jedoch in diesem zweiten Stadium ein eigentümliches Verhalten. Reizt man nämlich den Nervus vagus, so erweist sich die Reizung nunmehr wirkungslos. Reizt man dagegen den Sinus venosus oder bringt man etwas Muscarin auf das Herz, so bleibt auch das Nicotinherz in Diastole stillstehen. Dem Muscarin und der Sinusreizung gegenüber verhält sich das mit Nicotin vergiftete Froschherz also wie ein normales, der Vagusreizung gegenüber aber wie ein atropinisiertes Herz. Es muß also durch die Vergiftung mit Nicotin ein Teil des Hemmungsapparates leitungsunfähig geworden sein, durch den die Erregung bei der Vagusreizung hindurchgehen muß, der aber weiter vom Herzen entfernt liegt als der Angriffspunkt der Sinusreizung oder des Muscarins, *Schmiedeberg* hat diesen Teil als Zwischenstück bezeichnet. Nach den allgemeinen Gesetzen, die *Langley* und *Dickinson*[4] für die Beeinflussung der autonomen Zwischenstationen durch Nicotin festgestellt haben, ist danach zu schließen, daß die in die Vagusfasern eingeschaltete Ganglienstation zwischen dem Vagusstamm und den erregbar gebliebenen Endapparaten liegen muß. Am Kaninchenherzen liegen solche durch Nicotin ausschaltbare Teile des Hemmungsapparates in der Rückwand der Vorhöfe (*F. Marchand* und *A. W. Meyer*[5]).

Der Vagus ist die präganglionäre Faser, deren Reizung nach Nicotin ganz allgemein unwirksam wird; bei der Sinusreizung dagegen

---

[1] *H. E. Hering*, *Pflügers* Arch. 1895, Bd. 60, S. 442.
[2] Vgl. *v. Brücke*, Zeitschr. f. Biologie 1917, Bd. 67, S. 507.
[3] *Schmiedeberg*, Ber. d. Sächs. Akad. d. Wiss. 1870, Bd. 22, S. 135.
[4] *Langley* und *Dickinson*, Journ. of Physiol. 1890, Bd. 11, S. 265.
[5] *F. Marchand* und *A. W. Meyer*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145, S. 401.

treffen wir die postganglionären Fasern, deren Endigungen von Muscarin und Atropin, nicht aber von Nicotin beeinflußt werden.

Bei einer Reizung des Halsvagus schlägt das nicotinisierte Herz rascher als vorher (*Schmiedeberg*, a. a. O.). Die beschleunigenden Herznerven haben ihre Zwischenstation im Ganglion stellatum; die postganglionären Fasern, die beim Frosch sowie auch mitunter bei höheren Tierarten mit dem Stamme des Vagus zum Herzen verlaufen, bleiben auch nach Nicotinvergiftung erregbar.

Tabakvergiftung. Auch bei der Nicotinvergiftung des Menschen wird der Puls ungemein frequent. Dies beruht, wie eben erörtert, auf dem Wegfall der centralen Vaguserregungen. Später wird der Puls bei der Nicotinvergiftung wieder langsamer, infolge einer lähmenden Wirkung des Giftes auf die automatischen Centren der Herzbewegung selbst. Bei chronischer Nicotinvergiftung beobachtet man unregelmäßigen, aussetzenden Puls. Die akute Tabakvergiftung ist allerdings nicht eine reine Nicotinwirkung, da auch Pyridine, Kollidin und eine ganze Reihe anderer Gifte bei der Wirkung des Tabakrauches mitbeteiligt sind. Der anfangs langsame, dann frequente Puls in der akuten Tabakvergiftung wie auch die Steigerung der Sekretionen, die erhöhte Peristaltik, Übelkeit und Erbrechen sind jedoch sicher als Folge der Nicotinkomponente anzusehen. Ebenso die Blässe und das Ohnmachtsgefühl, die auf centraler Lähmung beruhen. Nicotin ist jedenfalls der bei weitem schädlichste Bestandteil des Tabakrauches[1]. Es verschuldet insbesondere die durch Erregung der Zwischenstation der Vasoconstrictoren bedingte Blutdrucksteigerung, deren häufige Inanspruchnahme das Gefäßsystem schädigt. (Über chronische Tabakvergiftung vgl. *v. Frankl-Hochwart*[2].)

Pilocarpin. Ganz ähnlich wirkt das Pilocarpin am „Zwischenstück" auf den Hemmungsapparat des Herzens ein. Auch nach Pilocarpin (*Harnack* und *H. Meyer*[3]) werden die Herzschläge langsamer, und es tritt beim Frosch ein diastolischer Herzstillstand ein, der bis 2 Minuten andauern kann. Dann werden die Herzschläge wieder rascher, die Vagusreizung wird unwirksam, während direkte Reizung der Sinus und Muscarin zum Stillstand führen. Bei höheren Versuchstieren geht das Stadium verlangsamter Herzaktion noch rascher vorüber.

Auch Curarin (*Langley* und *Anderson*[4]) und manche andere Gifte wirken ähnlich dem Nicotin und Pilocarpin an den autonomen Ganglienstationen der Hemmungsnerven. Doch kommt dies bei diesen Giften erst nach großen Gaben in Betracht.

Muscarin. Die letzten Endorgane des vom parasympathischen System stammenden Vagus sind der Angriffspunkt des Muscarins und des *Vorkommen.* Atropins. Das Muscarin stammt aus dem Fliegenschwamm oder roten Fliegenpilz, Agaricus muscarius L. (Amanita muscaria), einem der verbreitetsten Giftpilze unserer Wälder. Das Alkaloid wurde 1868 von *Schmiedeberg* zuerst rein dargestellt (*Schmiedeberg* und *Koppe*[5]). In geringer Menge kommt es auch im Hexenpilz (Boletus luridus), in etwas größerer im Pantherschwamm (Amanita pantherina) vor (*Boehm*[6]). In den Pilzen ist das Muscarin neben einer anderen weit weniger giftigen Base enthalten, die sich bei weiterer Untersuchung als das schon lange

---

[1] Vgl. darüber *Lehmann*, Arch. f. Hyg. 1909, Bd. 63, S. 319, und Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 723; sowie *Storm van Leeuwen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 282.

[2] *v. Frankl-Hochwart*, „Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher". Wien 1912; sowie in Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1913, Bd. 47, S. 128.

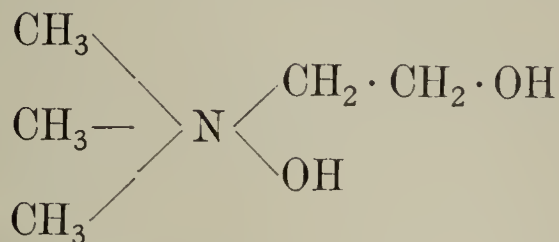
[3] *Harnack* und *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12, S. 366.

[4] *Langley* und *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19.

[5] *Schmiedeberg* u. *Koppe*, Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Leipzig 1869.

[6] *Boehm*, Arch f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 60.

bekannte Cholin erwiesen hat (*Harnack*[1]). Das Cholin, das aus der Zersetzung des Lecithins hervorgeht und einen konstanten Bestandteil bestimmter tierischer Gewebe bildet, ist Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd



Das Muscarin unterscheidet sich in seiner elementaren Zusammensetzung von dem Cholin nur durch einen höheren Sauerstoffgehalt; es ist wahrscheinlich, daß es durch Oxydation des Cholins entsteht.

In der Tat haben *Schmiedeberg* und *Harnack*[2] durch Einwirkung rauchender Salpetersäure auf Cholin ein „synthetisches" Muscarin darstellen können. Dasselbe ist mit dem natürlichen jedoch nicht identisch und erzeugt auch nur ähnliche, aber nicht die gleichen Giftwirkungen wie das Fliegenpilzmuscarin[3]. Das künstliche Pseudomuscarin hat zwar schon in kleinen Gaben die typische Wirkung auf die Endorgane des Vagus, es ruft aber auch Lähmungserscheinungen hervor, die der Curarewirkung gleichen. Nach *Ewins* und *Dale*[4] ist das synthetische Muscarin der Salpetrigsäureester des Cholins $(OH) \cdot N \cdot (CH_3)_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot NO$.

Cholin

Auch dem Cholin kommt die Vaguswirkung des Muscarins in merklichem Grade zu. Dies kann von physiologischer Bedeutung sein, da Cholin neuerdings als ein konstanter Bestandteil vieler Gewebe nachgewiesen worden ist[5]. Seine unter verschiedenen Bedingungen wechselnde Menge könnte wohl einen Einfluß auf den Erregungszustand der Vagusendigungen haben. Weit wirksamer als das Cholin selbst sind einzelne seiner Ester und Äther[6]. Der Acetylester des Cholins wirkt völlig wie das Muscarin auf das Herz, u. zw. etwa 100.000mal stärker als das Cholin selbst. Die Acetylierung des Cholins ist deshalb ein geeignetes Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Cholins auf biologischem Wege[7].

Muscarinwirkung am Froschherzen.

Injiziert man einem Frosche geringe Mengen von Muscarin, so schlägt das Herz alsbald immer langsamer und langsamer und bleibt endlich in einem Zustande maximaler Diastole stillstehen. Die Vorhöfe pflegen schon etwas früher ihre Tätigkeit einzustellen. Der diastolische Stillstand kann stundenlang bestehen bleiben. Mit einer Lähmung des Herzens hat derselbe nichts zu tun, denn jeder mechanische oder elektrische Reiz, der den Ventrikel trifft, führt prompt zu einer Contraction, ja das Herz ist sogar empfindlicher gegen Reize als am Ende der kurzen Dauer einer normalen Diastole. Die Erregbarkeit der motorischen Apparate und das Contractionsvermögen des Muskels sind demnach erhalten, sie sind aber „gehemmt". Den Angriffspunkt dieser eigenartigen Giftwirkung klärt die Gegenwirkung des Atropins auf. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die Reizung des Halsvagus

[1] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 4, S. 168.
[2] *Schmiedeberg* und *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 6, S. 101.
[3] Vgl. *Boehm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 87, und *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 101.
[4] *Ewins*, Biochemicol. Journ. 1914, Bd. 8, S. 209; *Dale*, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1914, Bd. 6; cf. *Barger*, The simpler natural bases. London 1914, S. 68.
[5] *Lohmann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 118, S. 215; Zeitschr. f. Biologie 1911, Bd. 56, S. 1; *Schwarz* und *Lederer*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124, S. 353; *v. Fürth* und *Schwarz*, ebenda 1908, Bd. 124, S. 361.
[6] *Dale*, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1914, Bd. 6, S. 147; *R. Hunt*, ebenda 1915, Bd. 7, S. 301.
[7] *Guggenheim* und *Löffler*, Biochemische Zeitschr. 1916, Bd. 74, S. 208; *Fühner*, ebenda 1916, Bd. 76, S. 232.

unwirksam ist, wenn man vorher eine geringe Gabe von Atropin gegeben hat (*v. Bezold, Schmiedeberg*[1]). In gleicher Weise wie die pulsverlangsamende Wirkung der Vagusreizung wird nun auch die Giftwirkung des Muscarins verhindert, wenn man vorher atropinisiert hat.

Muscarin- und Vagusreiz.

Muscarin wirkt auf das Froschherz wie eine dauernde Vaguserregung[2]. Durch die Reizung der hemmenden Fasern wird die Zahl der Pulse verringert, die Zusammenziehung in der Systole wird verkleinert und die Ausdehnung des Herzens in der Diastole wird vergrößert. In einzelnen Fällen wird dabei die Schlagzahl bedeutend herabgesetzt, während das Pulsvolum ziemlich normal bleibt, in anderen wieder bleibt die Zahl annähernd gleich, aber die Systolen werden sehr unvollkommen. Dies gilt für geringe Muscarindosen (*Cushny*[3]). Bei größeren wird die Frequenz immer sehr stark herabgesetzt und die Diastole auffallend vergrößert, oder das Herz steht dauernd still. Muscarin und Vagusreiz wirken somit negativ chronotrop und negativ inotrop.

Speist man ein Aplysiaherz mit muscarinhaltiger Lösung, so tritt die Wirkung ein, aber nach einiger Zeit beginnt das Herz wieder zu schlagen. *Straub*[4] hat gezeigt, daß dann doch noch so viel Muscarin in den Geweben des Herzens enthalten ist, daß seine Menge genügt, um ein anderes Herz zum Stillstand zu bringen. Fügt man der Durchströmungsflüssigkeit nach dem Wiederbeginn der Pulse von neuem Muscarin hinzu, so wiederholt sich das Spiel; es tritt von neuem Stillstand ein, das Herz beginnt aber wieder nach einiger Zeit zu schlagen. Daraus hat *Straub* geschlossen, daß nicht die Anwesenheit einer bestimmten Menge von Muscarin im Herzen die Hemmungsapparate erregt, sondern der Vorgang des Eindringens: das „Muscaringefälle". Doch lassen sich die Beobachtungen auch auf Grund der uns sonst gewohnten Annahme einer Zustandsänderung der giftempfindlichen Elemente durch Bindung des Giftes erklären[5].

Aufhebung der Muscarinwirkung durch Atropin,

Versuche von *Loewi*[6] zeigen, daß die negativ-inotrope Wirkung des Muscarins durch Kalksalze aufgehoben werden kann. Alle Wirkungen des Muscarins werden prompt durch die kleinsten Dosen von Atropin beseitigt. Das Herz beginnt nach der Resorption minimaler Atropinmengen wieder zu schlagen und schlägt alsbald ganz wie ein normales. Die vorherige Anwendung von Atropin läßt keinerlei Effekt des Muscarins zum Vorschein kommen.

durch Erregungsmittel motorischer Apparate.

Eine vollständige Aufhebung des Muscarinstillstandes gelingt nur durch Atropin, das die Angriffspunkte des Muscarins unerregbar macht und den Einfluß des Vagus auf die führenden Orte der Reizbildung im Sinus und an der Atrioventrikulargrenze ausschaltet. Darüber hinaus reicht die Vaguswirkung nicht, und so ist es begreiflich, daß viele andere Substanzen, die erregend auf die untergeordneten, im Ventrikel gelegenen „tertiären" Centren der Automatie einwirken, auf andere Weise zu einer Unterbrechung des diastolischen Stillstandes durch mehr oder weniger frequente Pulse führen. Während die Atropinwirkung alle charakteristischen Veränderungen, die durch Muscarin eingetreten waren, auslöscht, bleibt unter dem Einfluß jener unvollkommenen Aufhebung der diastolische Charakter der Herztätigkeit erhalten, die Hemmung besteht fort, sie wird nur durch

---

[1] *v. Bezold,* Untersuch. d. Physiol. Labor. Würzburg, Bd. 1; *Schmiedeberg,* Ber. der Sächs. Ges. d. Wiss. 1870.

[2] Vgl. darüber auch *Jonescu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 154; *Honda,* ebenda 1910, Bd. 64, S. 72; *Schott,* ebenda 1911, Bd. 65, S. 239; *Fleischhauer,* Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 59, S. 262.

[3] Vgl. *Cushny,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 31, S. 432.

[4] *Straub, Pflügers* Arch. 1907, Bd. 119, S. 127.

[5] Vgl. *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 351.

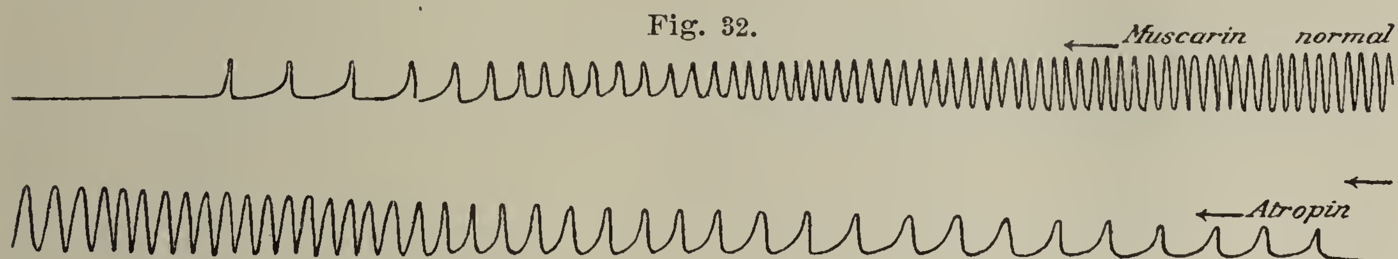
[6] *Loewi,* Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 593.

einen gesteigerten Erregungszustand der motorischen Apparate durchbrochen. In dieser Art wird das muscarinisierte Herz auch zu einem Reagens auf Erregungen der untergeordneten Kammerautomatie.

Atropin

Atropin lähmt in kleinen Gaben am Herzen ausschließlich jene Endapparate des Vagus, die durch Muscarin gereizt werden. Dazu genügen nach den Untersuchungen von *Harnack* und *Hafemann*[1] am isolierten Froschherzen schon Gaben von $^1/_{50}$ *mg* Atropin auf 50 *cm*^{3} Durchblutungsflüssigkeit. Die Erregbarkeit der Vagusendapparate nimmt sehr rasch ab[2] und geht alsbald in vollständige Unerregbarkeit über. Es gelingt dann weder durch Vagus- noch durch Sinusreizung noch durch Muscarin, Nicotin oder Pilocarpin, eine Herzhemmung zu erzielen. Im übrigen verhält sich das Herz aber wie ein normales. Die Aufhebung des Muscarinstillstands durch kleine Mengen Atropin an einem nach der *Engelmann*schen Methode suspendierten Froschherzen zeigt die nachfolgende Kurve.

Fig. 32.



Aufhebung des Muscarinstillstands durch Atropin (Froschherz). (Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.)

Die Lähmung der Endapparate durch Atropin geht nach einiger Zeit wieder vorüber. Sie verschwindet bei den verschiedenen Tierarten verschieden schnell, was mit der mehr oder weniger raschen Zerstörung des Atropins durch das Blutserum zusammenhängt[3].

als Reagens auf Hemmungswirkungen.

Größeren Gaben von Atropin scheinen nach den Untersuchungen von *Langendorff* neben der lähmenden Wirkung auf die Hemmungsapparate auch erregende Wirkungen auf motorische Apparate im Herzen zuzukommen. Atropin wirkte in diesen Versuchen positiv chronotrop an den motorischen Centren von untergeordneter Automatie, die sich in der Herzspitze des Froschherzens finden. Nach funktioneller Abtrennung (Abklemmung) von den höheren führenden Centren bleibt die Herzspitze unter gewöhnlichen Verhältnissen pulslos, nach Atropin jedoch können Spitzenpulse spontan eintreten, oder eine mechanische Reizung erzeugt längere Pulsreihen, während die Herzspitze ohne Atropin jeden Reiz nur durch eine Pulsation beantwortet. Es handelt sich hier um die erregende Wirkung von Atropingaben, die mehrfach größer sind als jene, die den Hemmungsapparat vollständig lähmen[4]. Die vielfach behauptete Aufhebung von Stillständen des Herzens, die nicht auf Hemmung, sondern auf Lähmung der motorischen Apparate beruhen, durch solche größere Gaben (*Luchsinger*[5]), beeinträchtigt somit nicht den Wert, den kleine Atropingaben als sicheres Reagens auf Hemmungswirkungen besitzen. Ein Herzstillstand oder eine Pulsverlangsamung, welche durch kleine Atropingaben aufgehoben wird, ist eine Hemmungswirkung.

[1] *Harnack* und *Hafemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 145.

[2] *Kaufmann* und *Donath*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29, nehmen eine vorübergehende initiale Erregung der Vagusendigungen durch Atropin an.

[3] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518; *Metzner*, ebenda 1912, Bd. 68, S. 110.

[4] Über die analoge erregende Wirkung am isolierten Warmblüterherzen vgl. *Santesson* und *Thunberg*, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 168, und *Hedbom*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1.

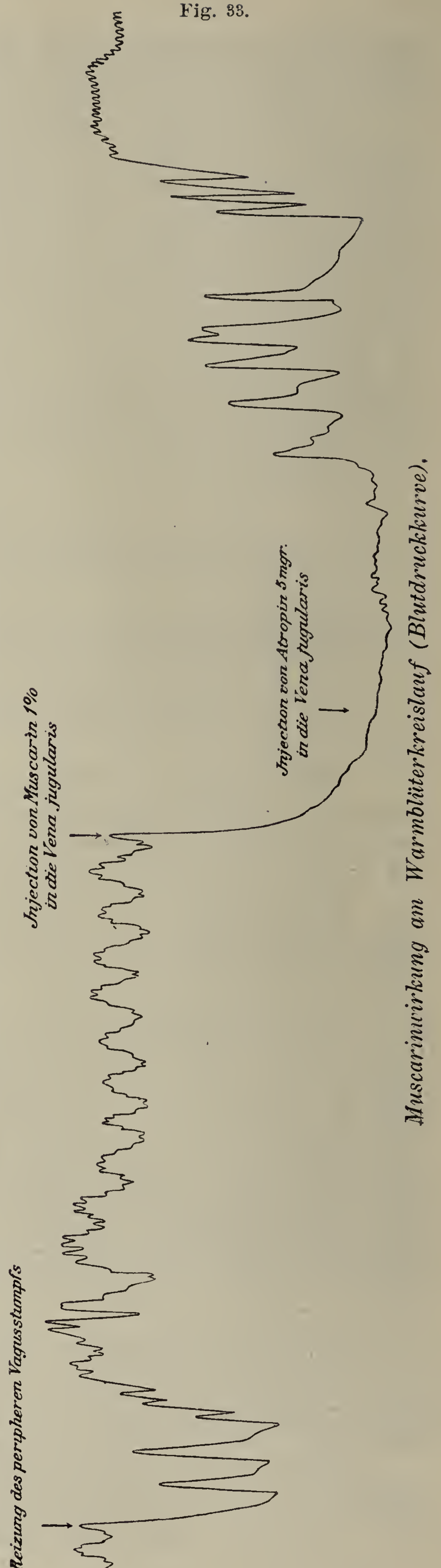
[5] *Luchsinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14, S. 370.

Muscarin und Atropin am Säugetier. Ganz analog den geschilderten Wirkungen am Froschherzen tritt die Erregung der herzhemmenden Apparate durch Muscarin und ihre Lähmung durch Atropin auch am Warmblüter ein. Der Herzstillstand oder eine weitgehende Pulsverlangsamung durch Muscarin löst jedoch durch die sekundären Wirkungen der Kreislaufstörung beim Warmblüter weit stürmischere Symptome aus. Der Aortendruck sinkt (vgl. Kurve, Fig. 33) nach einer Muscarininjektion rapide ab. Während der kürzeren oder längeren diastolischen Stillstände wird das Herz maximal ausgedehnt; nur unvollkommene Systolen unterbrechen den Stillstand. Da sich dann das Blut aus den venösen Teilen der beiden Kreisläufe nicht in die prall gefüllten Vorhöfe entleeren kann, so staut es sich im Lungenkreislauf an; alsbald muß Dyspnöe die Folge sein, weil die pralle Füllung der Lungengefäße den Luftwechsel behindert, gleichzeitig aber auch die Ringmuskulatur der Bronchien in krampfhafte Contractur versetzt wird (vgl. S. 387 ff.) (Lungenstarre, *v. Basch*). So muß Erstickung dem Leben ein Ende machen, wenn nicht eine Atropininjektion dasselbe rettet. Auch die weitestgehende Pulsverlangsamung ist durch Atropin noch zu beseitigen, und wenn das Herz nicht durch allzu lange Erstickung geschädigt ist, kehrt es bald zur Norm zurück. Vorhergehende Vagusdurchschneidung ändert an den Erscheinungen der Muscarinwirkung nichts.

Fliegenpilzvergiftung. Für die Vergiftung mit dem Fliegenpilz kommt neben dem Muscarin auch eine atropinartige Base in Betracht (*Schmiedeberg*[1]), sowie ein noch nicht näher bekanntes Gift (Muscaridin), das sich hauptsächlich in den frischen Pilzen findet und Erregungssymptome des Cen-

[1] *Schmiedeberg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14, S. 376.

Fig. 33.



Muscarinwirkung am Warmblüterkreislauf (Blutdruckkurve).

tralnervensystems erzeugt (*Harmsen*[1]). Durch die kombinierte Wirkung dieser verschiedenen Gifte weicht die Fliegenpilzvergiftung am Menschen nicht unerheblich von der Wirkung des reinen Muscarins auf Tiere ab[2].

Muscarinvergiftung. Das Bild einer Vergiftung durch Muscarin setzt sich aus den schon früher geschilderten Wirkungen auf Magen und Darm, auf das Auge sowie auf die Sekretionen und aus den lebensgefährlichen Wirkungen auf den Kreislauf zusammen. Bei der Katze ist es besonders ausgeprägt. Die ersten Zeichen der Wirkung, Kau- und Leckbewegung mit Speichelfluß, treten schon wenige Minuten nach der subcutanen Injektion von einigen Milligramm Muscarin auf. Es folgen Kollern im Leibe, Würgen, Erbrechen, Entleerungen des Darmes und Tenesmus sowie Pupillenverengerung, die bis zum vollständigen Verschwinden der Pupille führen kann. Die Pulsfrequenz sinkt auf wenige Schläge, die Atmung wird dyspnoisch, die Tiere können sich nicht mehr aufrecht halten und fallen in Seitenlage, und der Tod erfolgt unter leichten Konvulsionen durch Stillstand der Atmung, während noch spärliche Herzschläge vorhanden sind. Atropin vermag die Tiere auch in extremis zu retten. Es wird bei der Fliegenpilzvergiftung sowie auch bei Vergiftung mit gewissen, noch wenig bekannten Fäulnisptomeinen, die muscarinartig wirken, auch am Menschen das geeignete Antidot sein.

Agaricus bulbosus (Knollenblätterschwamm). Die Wirkung des gefährlichsten aller Pilze, des Knollenblätterschwammes, Amanita phalloides oder Agaricus bulbosus hat mit dem Muscarin nichts zu tun. Neben anderen wirksamen Substanzen enthält er ein hämolytisches Gift und ein Toxin. Die hämolytisch wirksame Substanz wurde von *Kobert* als ein eiweißartiges Gift angesehen und als Phallin bezeichnet[3]; nach *Abel* und *Ford*[4] handelt es sich um ein pentosehaltiges Glykosid (Amanitahämolysin). Bei der Vergiftung am Menschen scheint es keine Rolle zu spielen. Dagegen haben *Abel* und *Ford* neben dem Hämolysin auch ein Amanitatoxin aus dem Knollenblätterschwamm erhalten, das im Tierexperiment ähnlich wie Phosphor fettige Degeneration der Leber, den auch bei tödlichen Vergiftungen am Menschen charakteristischen Befund verursacht.

Die Vergiftung am Menschen[5] gleicht meist einem schwersten Choleraanfall: Brechdurchfall, Bluteindickung, rascher Kräfteverfall und Herzschwäche. Vom dritten Tage an kommen Lebervergrößerung und Druckempfindlichkeit, selten Ikterus dazu. Die Sektion ergibt Verfettung von Leber und Niere. In schweren Fällen ist die Gastroenteritis stets von cerebralen Störungen begleitet, in den schwersten entstehen schon bald nach Beginn der Erkrankung Benommenheit und Kollaps[6]. Zwischen beiden Formen finden sich alle Übergänge.

Die Vergiftung kommt durch Ähnlichkeit des Knollenblätterschwammes mit dem echten Champignon (Agaricus campestris) zu stande (Unterschiede: die meist vorhandenen warzenähnlichen Schuppen auf der Oberseite des Hutes und die im Gegensatz zu der dunkelrosa bis tiefbraun gefärbten Unterseite des Champignonhutes weißen Lamellen des Knollenblätterschwammes). Die Vergiftungserscheinungen treten immer erst nach einer Latenzzeit auf, die mindestens 10—12 Stunden beträgt,

[1] *Harmsen,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 361.
[2] Vgl. *Matthes,* Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 25, und *Wutscher,* Wiener med. Presse 1872, S. 1079.
[3] Vgl. *Rabe,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911, Bd. 9, S. 352.
[4] *Ford,* Journ. of exp. Med. 1906, Bd. 8, S. 437; Journ. of Pharmacology et exp. Ther. 1909, Bd. 1, S. 275; *Abel* und *Ford,* Journ. of biolog. Chemistry 1907, Bd. 2, S. 273.
[5] Vgl. *Sahli, Schärer* und *Studer,* Mitteilungen der Naturforschergesellschaft zu Bern 1886, S. 75; *Hegi,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 65, S. 385; *Schultze,* Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 25.
[6] *Schürer,* Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 12.

dann aber erreichen sie rasch bedrohliche Höhe; die Aussichten, noch unresorbiertes Gift aus dem Magendarmkanal entfernen zu können, sind deshalb meist gering.

Physostigmin. Das Physostigmin haben wir in seiner Wirkung auf den Darm und auf die Pupille als ein Gift kennen gelernt, das an den Endigungen des parasympathischen Systems erregbarkeitssteigernd angreift. Auch an den Vagusendigungen tritt diese Steigerung der Erregbarkeit auf (*Winterberg*[1]), führt zur Pulsverlangsamung und sensibilisiert das Herz für die Wirksamkeit der Vagusreizung (*Loewi*[2]) und gewisser pulsverlangsamender Gifte wie Digitalis (*Kaufmann*[3]). Da sich die Physostigminwirkung aber nicht vollständig durch Atropin aufheben läßt, so muß das Physostigmin am Herzen noch einen weiteren Angriffspunkt haben, der noch nicht völlig aufgeklärt ist (*Winterberg, E. Harnack*[1]).

Auf Grund von Versuchen über den Synergismus von Physostigmin und Barytsalzen an der glatten Muskulatur des Blutegels spricht sich neuerdings *Fühner*[4] wieder für die ältere Annahme aus, daß die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmins an der contractilen Substanz selbst angreift. Doch ist es von den Barytsalzen auch noch nicht mit Sicherheit erwiesen, daß sie an den Muskeln und nicht an irgendwelchen Teilen des Nervenendapparates ihren Angriffspunkt haben.

Periphere Accelerans-wirkungen. Cocain und Adrenalin. Die Endigungen der accelerierenden Herznerven gehören dem sympathischen System an; wie alle Endigungen dieses Systems werden sie durch Adrenalin gereizt. Auch vom Cocain haben wir schon die gleiche Beziehung zum sympathischen System erörtert und die Pulsbeschleunigung im Beginne der Cocainwirkung als eine Nebenwirkung des Mittels kennen gelernt. Der Einfluß des Adrenalins auf die intrakardialen Endigungen des Accelerans tritt am isolierten Herzen (*Langendorff*sches Präparat) rein hervor. Bei seiner Wirkung im intakten Kreislauf mischen sich auch pulsverlangsamende Einflüsse, die schon erwähnte Erregung des Vaguscentrums, ein, welche anfangs sogar überwiegen.

Coffein. So greift auch die Pulsbeschleunigung nach Coffein, die sich bei empfindlichen Menschen, z. B. nach schwarzem Kaffee, bemerkbar macht, sowie die nach Theobromin intrakardial an, an Apparaten, deren Erregung die Reizbildung im Herzen beschleunigt.

Acceleransendigungen und motorische Apparate. Im übrigen lassen sich die Wirkungen auf die Endigungen des Accelerans im Herzen kaum von den funktionellen Änderungen der reizerzeugenden Apparate unterscheiden. Diese Apparate im Herzen stehen jedenfalls in nächster Beziehung zu den Acceleransendigungen. *H. E. Hering*[5] konnte durch Acceleransreizung das schlaglose, nach *Langendorff* durchblutete Hundeherz nach völligem Stillstand wieder zum automatischen Schlagen bringen. Wir sehen deshalb die besprochenen Giftwirkungen auf die Endapparate der Förderungsnerven auch als Wirkungen auf die motorischen Centren des Herzens an.

---

[1] Vgl. *Winterberg,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1907, Bd. 4, S 636, und *E. Harnack,* ebenda 1908, Bd. 5.

[2] *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 351.

[3] *Kaufmann,* Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 28.

[4] *Fühner,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 205, u. ebenda S. 51.

[5] *H. E. Hering, Pflügers* Arch. 1905, Bd. 115, S. 354.

Herzlähmende Substanzen.

„Herzlähmung“ ist ein klinischer Begriff, der die geringe Leistung des Motors im Kreislaufe kennzeichnet. Verminderte Leistung des Herzens, d. i. Abnahme des Minutenvolumens der Kammer, kann aber aus verschiedenen Ursachen zu stande kommen. Verringerung der Schlagfrequenz infolge gestörter Reizbildung und Reizleitung zu den Kammern setzt ihr Minutenvolum ebenso stark herab als Störungen in der Muskelcontraction selbst. Es ist Aufgabe der pharmakologischen Analyse, die Ursachen im Einzelfall festzustellen. Dabei zeigt es sich, daß meist verschiedene absteigende Veränderungen der Herzfunktionen zusammenwirken, resp. daß je nach der angewandten Dosierung bald die Schädigung der Reizbildung, bald die Erschwerung der Reizleitung zur Kammer, bald die Abnahme der Muskelcontractilität stärker hervortritt.

Häufig geht die Verlangsamung der normalen Reizbildung in den führenden Herzteilen voran: negativ chronotrope Wirkung. Meist gesellt sich aber bald auch eine Schädigung der Reizleitung von den Vorhöfen zu den Kammern hinzu: negativ dromotrope Wirkung. Wenn die Störung der Reizbildung und Reizleitung auch schon einen hohen Grad erreicht hat, erweist sich die Kammermuskulatur bei Anwendung künstlicher Reize oft noch als ausreichend fähig zur Contraction. Die Kammern leisten dann nur zu wenig, weil ihnen die Reize von den normalen Ursprungsstätten her nicht mehr zufließen. Dann kommt es unter dem Einflusse derart herzlähmender Gifte zu einem Erwachen der Kammerautomatie und zu einem selbständigen Schlagen der Kammern unter der Führung der untergeordneten Reizbildungsstätten, analog der Kammerautomatie nach Abschnürung der Vorhöfe von den führenden Herzteilen durch *Stannius*-Ligatur. Die Reizbildung in diesen untergeordneten Centren, die sich an der Atrioventrikulargrenze und in den Kammern selbst befinden, wird im allgemeinen erst durch höhere Gaben herzlähmender Gifte vernichtet. Die Lähmung der contractilen Elemente des Herzens selbst: negativ inotrope Wirkung folgt den Störungen der Reizbildung und Reizleitung bei den verschiedenen Giften verschieden rasch nach. Ist die Contractilität erloschen, so versagen auch künstliche Herzreize.

Daß die Reizleitung durch typisch herzlähmende Gifte oft schon vor den anderen Angriffspunkten geschädigt wird, ließ sich wie für andere Substanzen, z. B. für das Chloroform zeigen[1]; bei geeigneter Dosierung kommt der Chloroformstillstand des Froschherzens nicht durch Erlöschen der Reizbildung, sondern durch Wegfall der dem Ventrikel vom Venensinus zufließenden Reize zu stande, da sich durch zweite *Stannius*-Ligatur an der Atrioventrikulargrenze eine gute „Kammerautomatie“ erwecken läßt. Höhere Chloroformkonzentrationen beseitigen natürlich auch die Erregbarkeit der untergeordneten Centren und schädigen die Muskelcontractilität selbst. Anderen herzlähmenden Giften gegenüber ist aber die Kammerautomatie nicht widerstandsfähiger als die Reizleitung; z. B. wird sie durch Cocain und Chloralhydrat schon in der gleichen Giftkonzentration narkotisiert, welche

[1] *Fröhlich* und *Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 250.

die Reizleitung vernichten. Nach wieder anderen Giften greift die Lähmung von Reizbildung und Reizleitung alsbald auch auf die Muskulatur des Herzens über. Überall finden sich fließende Übergänge zwischen diesen verschiedenen Typen der Herzlähmung.

Für die Leistung des Herzens im Kreislaufe hat eine weitgehende Verlangsamung der Pulse durch Erregung des Vagus die gleichen Folgen einer bedrohlichen Abnahme der Minutenförderung. Eine solche Hemmung als Ursache des Versagens des Herzens läßt sich, wie schon erörtert, durch die Gegenwirkung kleiner Atropingaben unschwer von der Wirkung eigentlich herzlähmender Gifte unterscheiden. Ungleich schwieriger ist es, die Schädigung des reizbildenden und reizleitenden Systems im Herzen von der der Muskelcontractilität auseinander zu halten. Diese Giftwirkungen gehen meist Hand in Hand. So hat man die Lähmung des Herzens durch große Chiningaben als muskuläre Wirkung aufgefaßt, weil das Herz bei dem Erlöschen seiner Automatie bald auch seine Reizbarkeit durch mechanische, elektrische und chemische Reize einbüßt[1]. Bei der Herzlähmung durch das dem Chinin nahestehende Optochin[2] ist aber nach den Feststellungen von *Fröhlich* und *Pick* (a. a. O.) auch eine Störung der Reizleitung mitbeteiligt.

Auch eine Steigerung des Tonus der Kammermuskulatur muß endlich die Leistung des Herzens verringern, wenn sie das Ausmaß der Diastole behindert. Dann nehmen die Kammern zu wenig Blut auf, und die Systolen, die von einer schon in der Ruhelage bestehenden Verkürzung der Muskeln ausgehen, können nur wenig Blut austreiben. Auf diese Weise entsteht durch toxische Dosen von Coffein, das in kleinen Gaben die Contractilität des Herzens steigert und seine Leitung begünstigt, eine Verminderung der Herzleistung, d. h. eine Art von „Herzlähmung", bei der die Kammern zwar sehr frequent, aber mit ungenügender Füllung arbeiten.

Narkotica. Zu den typisch herzlähmenden Substanzen gehören viele Narkotica der Fettreihe. Wir wissen, daß die halogenhaltigen das Herz im allgemeinen bedeutend stärker schädigen als die halogenfreien. *Dieballa*[3] hat die Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen der Gruppe am isolierten Froschherzen einer quantitativen Vergleichung unterzogen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß das Chloroform alle anderen untersuchten Körper in seiner herzlähmenden Wirkung übertrifft. Von Bromäthyl sind 12mal, von Äther 48mal, von Alkohol 132mal stärkere molekulare Konzentrationen erforderlich, um die gleiche toxische Herzwirkung hervorzubringen. Die Untersuchungen von *Bock*[4] am Herz-Lungenkreislauf zeigen ebenso einwandfrei den enormen Unterschied in der Giftwirkung von Chloroform und Äther auf das Herz.

Analyse der Herzlähmung. Besonders eingehend ist die lähmende Wirkung des Chloralhydrats untersucht. Das Herz schlägt immer langsamer und langsamer und

[1] *Santesson,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 327; *Hedbom,* Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1; vgl. auch *Biberfeld,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 361.

[2] Nach *Smith* und *Fantus,* Journal of Pharm. and Ther. 1916, Bd. 8, S. 531, ist die Herzwirkung geringer als die des Chinins.

[3] *Dieballa,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 137.

[4] *Bock,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158, u. Bd. 43, S. 367.

wird in der langdauernden Diastole schlaffer und stärker ausgedehnt als normal; die Systolen werden immer unvollkommener, schließlich erfolgt völliger Stillstand in der Diastole. Jeder mechanische, chemische oder elektrische Reiz führt im Beginn des diastolischen Stillstandes noch zur Contraction. Atropin vermag den Stillstand nicht aufzuheben. *Harnack* und *Witkowski*[1] konnten bei der physiologischen Analyse dieser fortschreitenden Pulsverlangsamung den Angriffspunkt der Lähmung in den automatischen Apparaten des Herzens feststellen, da die lokale Applikation des Chlorals oder des gleichartig wirkenden Jodals in der Sinusgegend die Schlagfolge des ganzen Herzens verlangsamte. Später kommt es auch zu einer Herabsetzung der Contractilität. Das Chloralhydrat wirkt also vor allem negativ chronotrop, weniger stark und gewöhnlich etwas später auch negativ inotrop. Die Reizbarkeit und die Reizleitung werden weniger stark beeinflußt (*Böhme*[2]), und man kann im allgemeinen sagen, daß all die genannten lähmenden Substanzen die inotropen Eigenschaften (Contractilität), die bathmotropen (Reizbarkeit) und die dromotropen (Reizleitung des Herzens) in gleichem Sinne, aber quantitativ verschieden stark beeinflussen, während die chronotropen Eigenschaften (Reizerzeugung) besonderen Gesetzen folgen.

Angriffspunkte der lähmenden Wirkung.

Daß der Reizerzeugung besondere Apparate im Herzen vorstehen, und daß die dieser Funktion dienenden Apparate auch besonderen Giftwirkungen unterliegen, darüber kann kein Zweifel bestehen, gleichgültig, ob man diese Funktion mit der neurogenen Theorie in nervöse Gebilde oder mit der myogenen in eine besondere Art von Muskelzellen verlegt. Aber auch der Herzspitze, der unter gewöhnlichen Bedingungen die Fähigkeit zur Reizerzeugung fehlt, und die daher nach Abtrennung von dem physiologischen Zusammenhange mit den oberen Herzteilen (Abklemmung) pulslos bleibt, kommen noch die charakteristischen Merkmale der Herzmuskelbewegung zu: sie besitzt Reizleitung, da ein künstlicher Reiz von jedem Orte aus eine gleichzeitige Contraction der ganzen Herzspitze auslöst; es kommt ihr eine refraktäre Periode zu, und wie für das ganze Herz gilt auch für die Herzspitze die Unabhängigkeit der Contractionsgröße von der Stärke eines überhaupt wirksamen Reizes. Das Chloralhydrat beraubt, wie *Rohde*[3] gezeigt hat, die Herzspitze dieser charakteristischen Eigenschaften fast vollständig, während die Anspruchsfähigkeit für elektrische Einzelreize sowie die Erregungsleitung erhalten bleiben, so daß sich die Herzspitze immer noch als Ganzes auf einen wirksamen Minimalreiz hin kontrahiert. Da gleichzeitig mit diesen Änderungen der charakteristischen Merkmale der Herzbewegung auch die Reizerzeugung am ganzen Herzen gelähmt wird, so nähert sich das Herz unter diesen Bedingungen dem Verhalten eines Darmstücks[4] oder eines Limulusherzens (*Carlson*[5]), deren nervöse Bewegungscentren man von den Muskeln anatomisch abgetrennt hat. In Analogie mit den erwähnten Fällen liegt die Annahme nahe, daß man mittels Chloralhydrats einem Gift, das im allgemeinen nervöse Centren früher lähmt als Nervenfasern und Muskeln, eine funktionelle Ausschaltung derjenigen Eigenschaften des Herzens erreichen kann, die von nervösen Centren abhängen (*Rohde*[6]).

---

[1] *Harnack* u. *Witkowski,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11, S. 1; vgl. auch *Harnack, Engelmanns* Arch. 1904, S. 415.

[2] *Böhme,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346.

[3] *Rohde,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 104.

[4] Vgl. *Magnus,* Versuche am überlebenden Dünndarm, II. Mitt., *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103.

[5] *Carlson,* Americ. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 12, und 1905, Bd. 13.

[6] *Rohde,* l. c.; *Carlson* hat sich dieser Deutung auf Grund von Giftversuchen am Limulusherzen angeschlossen (Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17), während *Bornstein* (*Engelmanns* Arch. 1906, Suppl., S. 343) eine andere Deutung versucht.

Aus der Schädigung der Reizerzeugung durch Chloralhydrat erklärt sich auch die Beobachtung von *Loewi*[1], daß Vagusreizung an chloralisierten Tieren besonders stark und lange wirkt, ja, daß sie nach stärkerer Vergiftung sogar zu tödlichem Herzstillstand führen kann.

Wie andere herzlähmende Gifte verschlechtert Chloralhydrat die Ausnützung der chemischen Energie zur Druckleistung des Herzens; die Herztätigkeit nimmt stärker ab als der Sauerstoffverbrauch (*Rohde* u. *Ogawa*[2]).

Zahlreiche andere Gifte.

Wie diese Narkotica wirken auch zahlreiche, anderen pharmakologischen Gruppen zugehörige Substanzen pulsverlangsamend und herzlähmend und führen schließlich zum diastolischen Herzstillstand. Nach den Versuchen von *Brandenburg*[3] muß man z. B. auch die gallensauren Salze hierherrechnen. Dieselben verlangsamen die Herztätigkeit allerdings auch vom Vaguscentrum aus[4]. Bei einer weitergehenden Giftwirkung aber wird auch die Reizerzeugung im Herzen direkt affiziert[5]. Dies ist für die Pathologie der Pulsverlangsamung bei Ikterus von Interesse, da wir dieselbe danach sowohl auf eine centrale Vagusreizung durch die gallensauren Salze, als auch auf ihre direkte herzlähmende Wirkung beziehen müssen. Atropin beseitigt bei Ikterus in der Regel die Pulsverlangsamung, wie dies *Weintraud*[6] in einer Reihe von Fällen zeigte. Dies schließt aber nicht aus, daß bei einer weitergehenden Einwirkung der Gallensäuren, wie sie bei der Vergiftung durch größere Dosen am Froschherzen sowie am isolierten Warmblüterherzen zu stande kommt, eine zweite Komponente der Giftwirkung, die Lähmung der motorischen Apparate zutage tritt, die durch Atropin nicht zu beseitigen ist.

Im übrigen ist die Zahl der die Herztätigkeit abschwächenden Gifte Legion. Praktisch kommt die Herzwirkung bei der therapeutischen Anwendung auf Grund anderer pharmakologischer Wirkungen dann in Betracht, wenn der Schwellenwert der herzwirksamen Konzentration dem Schwellenwerte der Wirksamkeit an den gewünschten Angriffspunkten nahesteht. Auf solche „Nebenwirkungen" auf das Herz wird an den betreffenden Stellen verwiesen. Auch auf Veränderungen der Herztätigkeit bei Störungen des Ionengleichgewichtes kommen wir noch zurück. Die Kaliionen sind typisch lähmende Herzgifte. Praktisch kann aber die lebensgefährliche Herzwirkung der Kalisalze nur in Betracht kommen, wenn sie intravenös oder in übergroßen Mengen subcutan eingeführt werden, d. h. wenn ihr Zustrom zu Blut und Gewebssäften so rasch erfolgt, daß das außerordentlich hohe Entgiftungsvermögen des Organismus versagt. Die Entgiftung des Blutes erfolgt durch die Aufnahme der Kaliionen in nicht giftempfindliche Zellen, u. zw. auch am nierenlosen Tiere so rasch, daß der Kalispiegel im Blutplasma nur bei schneller intravenöser Zuführung, niemals aber bei der allmählichen Resorption vom Magendarmkanal aus verändert werden kann. Steigt er aber bei einer Überschwemmung des

---

[1] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 323.

[2] *Rohde* und *Ogawa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 200.

[3] *Brandenburg*, *Engelmanns* Arch. 1903, Suppl., S. 150, vgl. auch *Braun* u. *Mayer*, Wien. Akad. Ber. 1899, Bd. 108, S. 599.

[4] Vgl. *Löwit*, Zeitschr. f. Heilk. 1882, S. 459, und *Weintraud*, Arch. f. exp. Path. 1894, Bd. 34, S. 37.

[5] Vgl. *Nobel*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1916, Bd. 4, S. 286.

[6] *Weintraud*, a. a. O.

Blutes mit Kalisalzen auch nur von dem normalen Gehalte von 0·025 bis 0·03% K_2O auf 0·07—0·08% im Plasma, so kommt es zum Herzstillstand, dem die Unerregbarkeit des Herzmuskels bald nachfolgt.

Herzflimmern. Für die Leistung des Herzens im Kreislaufe gleicht endlich auch die eigenartige Störung seiner koordinierten Tätigkeit im „Herzflimmern" einer Lähmung. Doch ist die stürmische, aber völlig inkoordinierte Contraction der einzelnen Muskelgeflechte eine Erregungserscheinung. Die Ursache des Flimmerns der Herzkammern ist eine Übererregung der untergeordneten Reizbildungsstätten. Wenn nur die Vorhöfe allein flimmern, so verlieren sie zwar auch die Fähigkeit zu geordneter Entleerung und werden infolgedessen überdehnt; der Kreislauf kann aber trotz solcher Störung der Vorhofsarbeit dauernd funktionsfähig bleiben. Doch wird die Vorhofstachykardie oder das Vorhofflimmern in der sog. Arhythmia perpetua indirekt zu einer Ursache der Herzinsuffizienz. Wenn aber die Herzkammern infolge hochgradiger heterotoper Reizbildung in ihren tertiären Centren (*H. E. Hering*) in Flimmern geraten und ihr Blut nicht mehr geordnet austreiben, so muß in kürzester Zeit sekundäre Herzlähmung eintreten, weil die Kranzgefäße nicht mehr genügend durchblutet werden. Dann kommt es zum plötzlichen Herztode (Sekundenherztod[1]).

Der Eintritt von Herzkammerflimmern wird nach *H. E. Hering* besonders leicht verursacht durch plötzliche Unterbrechung des Coronarkreislaufes in einer größeren Kranzarterie. Die lokale Ischämie für die Reizbildung wichtiger Stellen des Herzens und ihre lokale Vergiftung durch die fehlende Wegschaffung der sich anhäufenden Stoffwechselprodukte, z. B. auch der Kohlensäure, führt dann zum Flimmern der Kammern[2]. Die Wirkung des Vagusreizes und von Giften, welche die heterotope Reizbildung in den untergeordneten Centren der Kammer anregen, begünstigen die Neigung des Herzens zum Flimmern.

Da auch herzlähmende Gifte, d. h. solche, welche die Reizbildung in den führenden Centren herabsetzen, die Erregbarkeit der tertiären Centren gleichzeitig steigern und „Kammerautomatie" erregen können, so ist es erklärlich, daß in der Narkose, u. zw. besonders in der Chloroformnarkose Herztod durch Kammerflimmern vorkommen kann[3]. Nach den Erfahrungen des Tierexperiments[4] hält *H. E. Hering* das Kammerflimmern für eine der häufigsten Ursachen des plötzlichen Chloroformtodes. Da alle reflektorischen Erregungen und hohe Vaguserregbarkeit die Neigung zum Herzflimmern steigern, so wird durch Beruhigung des Kranken und durch Ausschaltung der Vaguserregungen mit Hilfe von Morphin-Scopolamininjektion der Gefahr am besten vorgebeugt. Auch empfiehlt *H. E. Hering*, Kranke mit Neigung zu Extrasystolie, d. h. mit krankhafter Erregbarkeit der untergeordneten Centren, von der Chloroformnarkose auszuschließen[4].

Erregungsmittel des Herzens.

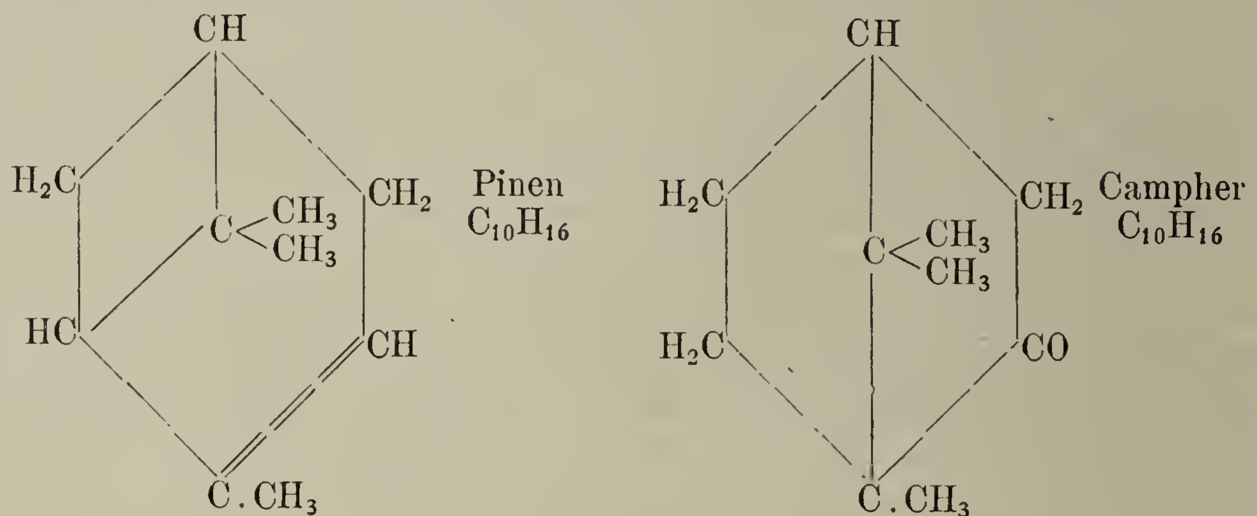
Bei gewissen funktionellen Schädigungen des Herzens durch narkotische Gifte oder durch Infektionsgifte, die zu Herzkollaps führen,

---

[1] *H. E. Hering,* Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 14 und 1915 Nr. 44.
[2] *H. E. Hering, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 163, S. 1.
[3] *Levy,* Journal of Physiol. 1911, Bd. 42 u. *Heart* 1913, Bd. 4 und 1914, Bd. 5.
[4] *Knoll,* Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. 1878, Bd. 78; *Ratimoff,* Arch. f. Physiol. 1884 u. a.; *H. E. Hering,* Münchn. med. Wochenschr. 1916, S. 521.

kommt es darauf an, dem Herzen über eine Klippe des Versagens hinwegzuhelfen. Schlägt es dann unter dem Einfluß eines erregenden Mittels auch nur kurze Zeit besser, und erzeugt dadurch in der Aorta wieder einen höheren Druck, so ernährt sich das Herz selbst wieder besser und kann sich von dem drohenden Vergiftungstode erholen. Wenn wir in diesem Sinne von „Erregungsmitteln des Herzens“ sprechen, so gebrauchen wir damit, wie bei dem Ausdrucke „herzlähmende“ Substanzen, einen klinischen Begriff. Die Leistung des Herzens im Kreislaufe kann je nach den verschiedenen Ursachen ihres Versagens auch durch verschiedenartige Änderungen der Funktion verbessert werden. Es ist die Aufgabe der pharmakologischen Analyse festzustellen, welche Funktion des Herzens im Einzelfalle „erregt“ wird: Reizbildung oder Reizleitung, Contractilität oder Tonus des Muskels.

Campher. Bei den pathologischen Störungen, die man als akute Herzschwäche bezeichnet, wird vor allem der Campher als Erregungsmittel benutzt. Der natürliche Campher wird durch Destillation mit Wasserdämpfen aus dem Holze des ostasiatischen Baumes Cinnamomum Camphora gewonnen. Er ist die Ketoverbindung des cyclischen Kohlenwasserstoffes Pinen, der den Hauptbestandteil des Terpentinöles bildet und wird aus diesem neuerdings auch synthetisch hergestellt. Die Konstitution wird jetzt allgemein nach der Formel



angenommen.

Der natürliche oder Japancampher ist optisch aktiv, u. zw. rechtsdrehend. Er ist eine krystallinische, eigenartig riechende und schmeckende Masse, in Wasser sehr schwer löslich, nur etwa 1 : 1000 bis 1 : 500[1]. In Alkohol ist er leichter löslich und läßt sich mit Weingeist angefeuchtet pulverisieren (Camphora trita). Leicht löslich ist der Campher in Öl und Äther. Der gleichfalls natürlich vorkommende Matricariacampher ist linksdrehend. Der synthetisch aus Terpentinöl gewonnene Campher ist dagegen optisch inaktiv. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die drei in ihrem optischen Verhalten verschiedenen Campherisomeren sowohl in ihrer Wirkung auf das Nervensystem als in der Herzwirkung als pharmakologisch gleichwertig anzusehen sind[2].

---

[1] *H. Leo,* Deutsch. med. Wochenschr. 1913, S. 519.

[2] *Joachimoglu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 1 und 1917, Bd. 80, S. 259; *Bachem, Leyden* u. *v. d. Velden,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 24, haben allerdings die optisch aktive Modifikation am Froschherzen wirksamer gefunden.

Der Campher wird nur langsam resorbiert, nach seiner Resorption ziemlich rasch in Camphoglykuronsäure umgewandelt und durch die Synthese entgiftet[1].

Je nach der Dosierung kommen dem Campher erregende, contractionsverbessernde, in etwas stärkerer Konzentration aber auch herzlähmende Wirkungen zu. Im Experiment am normal schlagenden Herzen begünstigt der Campher in engen Grenzen richtig gewählter Dosierung die Contractilität der Kammermuskulatur, während nur wenig stärkere Konzentrationen die Reizbildung und Reizleitung schon ungünstig beeinflussen, noch stärkere herzlähmend wirken (*Fröhlich* u. *Pick*[2]). So erklärt es sich, daß man bei Anwendung genügend verdünnter Campherlösungen am normalen Froschherzen vielfach Verstärkung der Pulse beobachten konnte[3] (*Heubner, Baum, Maki, Joachimoglu*), in anderen Versuchen aber eine solche vermißte (*Alexander-Levin*[4]). Auch am überlebenden, nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen ruft Campher nur in einzelnen Fällen eine Verstärkung der Leistung hervor (*Seligmann*[5]).

Wiederbelebung des Froschherzens

Bei der üblichen Dosierung am Menschen ist eine Herzschädigung durch zu hohe Campherkonzentrationen im Blute nicht zu fürchten, weil bei der langsamen Resorption und raschen Entgiftung des Camphers der Schwellenwert seiner lähmenden Wirkung nicht erreicht wird. Dagegen erweist sich die abgeschwächte Tätigkeit des vorher geschädigten Herzens der erregenden Wirkung geringer Campherkonzentration besonders zugänglich. Auch am Froschherzen tritt die günstige Herzwirkung des Camphers in eindeutiger Weise hervor, wenn man vorher Reizbildung und Reizleitung durch herzlähmende Substanzen geschädigt oder den Herzschlag durch verstärkte Hemmung verlangsamt hat. Unter solchen Umständen werden Frequenz und Leistung der Herzschläge durch Campher weit deutlicher gesteigert als am normal schlagenden Herzen.

Es läßt sich zeigen, daß Stillstände des Froschherzens durch Campher aufgehoben werden: durch Erregung der motorischen Apparate wird der Hemmungsstillstand durchbrochen, und der Lähmungsstillstand bei der Narkose der motorischen Apparate durch ihre Erregung aufgehoben.

bei Hemmungsstillständen;

Setzt man ein durch Muscarin zum Stillstand gebrachtes Herz Campherdämpfen aus oder bringt minimale Camphermengen in NaCl-Lösung (1 ‰) auf dasselbe, so wird der Stillstand durch mehr oder weniger frequente Pulse unterbrochen (*Harnack* u. *Witkowski*[6]), während sich dabei die Fortdauer der Hemmung in der großen Diastole des Herzens ausspricht. Der Campher als chemischer Reiz für die motorischen Apparate vermag also die Hemmung zu durchbrechen, wie auch mechanische Reizung während des Muscarinstillstandes jedesmal eine Contraction auslöst.

bei Lähmungsstillständen.

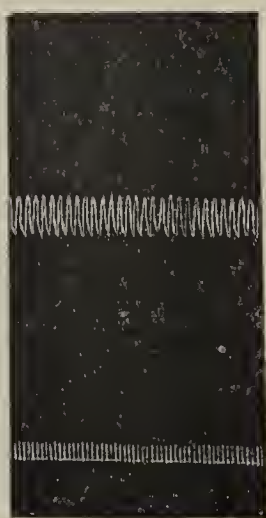
Als direkt antagonistisches Mittel wirkt der Campher den lähmenden Giften entgegen. Selbst wenn z. B. das chloralisierte

[1] *Schmiedeberg* u. *Hans Meyer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1879, Bd. 3, S. 422.
[2] *Fröhlich* u. *Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 250.
[3] *Heubner*, Arch. f. Heilk. 1870, Bd. 9; *Baum*, Zbl. f. d. med. Wiss., 8. Jahrg. 1870; *Maki*, Diss. Straßburg 1884; *Joachimoglu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 259.
[4] *Alexander-Lewin*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 226.
[5] *Seligmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 333.
[6] *Harnack* u. *Witkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 401

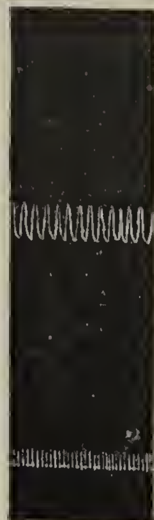
Herz schon sehr langsam schlägt, nach Campher beginnt es wieder schneller zu schlagen, und die Contractionshöhe wächst.

Wiederherstellung der erlöschenden Reizerzeugung. Selbst wenn das Herz schon mehrere Minuten lang seine Tätigkeit völlig eingestellt hat, werden durch Campher wieder neue Pulse hervorgerufen (*A. Böhme*[1]). Am einwandfreiesten läßt sich diese Gegenwirkung des Camphers gegen herzlähmende Gifte am isolierten und künstlich durchströmten Froschherzen nachweisen, wenn man während der Vergiftung durch chloralhydrathaltige Nährlösung

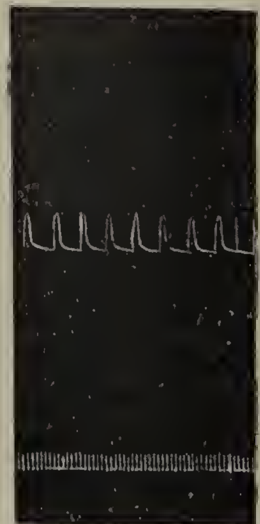
Fig. 34.



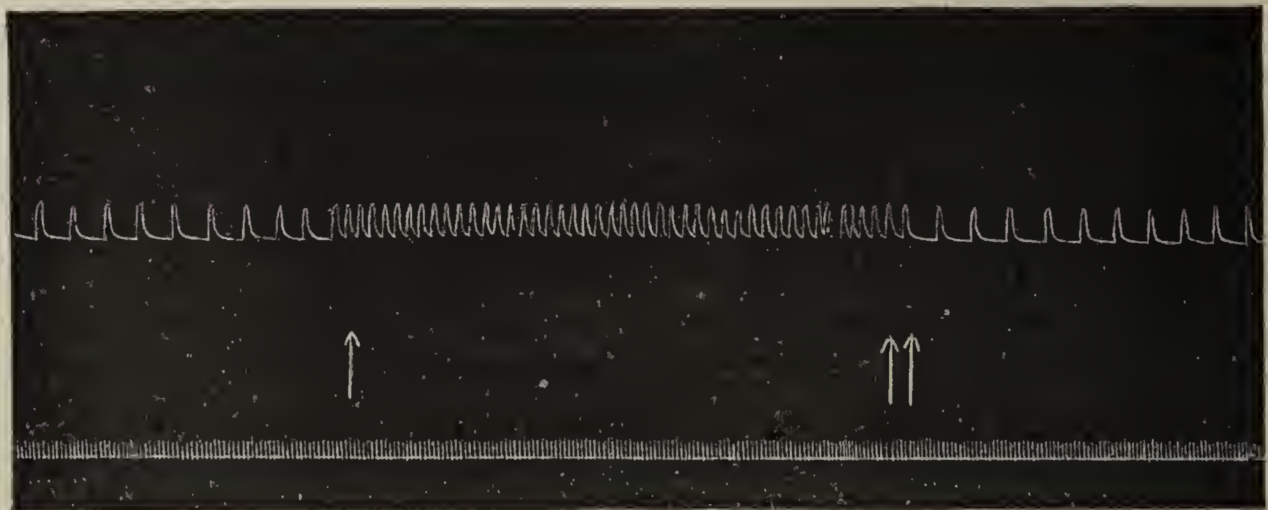
I. normal.



II. 5 Min. nach Chloralhydrat.



III. 9 Min. nach Chloralhydrat.



IV.

14 Min. nach Chloralhydrat; von ↑ bis ↑↑ Campher 1 : 20.000.

(Die Chloralkonzentration während des ganzen Versuches unverändert.)

Aufhebung des Chloralstillstands durch Campher am künstlich ernährten Froschherzen.

dieser die Herztätigkeit schädigenden Durchleitungsflüssigkeit nach einiger Zeit Campher zufügt oder eine sehr verdünnte Campherlösung (1 : 10.000 bis 1 : 20.000 in *Ringer*-Lösung) von außen auf das Herz einwirken läßt. Trotz der fortdauernden Einwirkung des schädigenden Giftes nehmen während der Campherzuführung die Frequenz und die Contractionshöhe der Pulse wieder zu (vgl. Fig. 34). Diese Verbesserung der Herztätigkeit am geschädigten Froschherzen läßt sich am besten mit Hilfe von Campherdosen nachweisen, die *Joachimoglu*[2] in Reihenversuchen am normalen Herzen noch fast wirkungslos fand.

[1] *A. Böhme,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346; vgl. auch *J. Hämäläinen,* Skandinav. Arch. f. Physiol. 1908, Bd. 21, S. 64.

[2] *Joachimoglu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 259.

Das Optimum für die Begünstigung der Tätigkeit des normalen Froschherzens fand *Joachimoglu* bei Verdünnungen von 1 : 2500 bis 1 : 5000 Campher in *Ringer*-Lösung. Stärkere Lösungen 1 : 2000 bis 1 : 1400 rufen am isolierten Froschherzen schon diastolischen Stillstand hervor, indem die Reizleitung von den oberen Herzteilen zur Kammer aufgehoben wird[1]. Aber schon Verdünnungen von 1 : 10.000 bis 1 : 20.000 verbessern die Herztätigkeit, wenn Reizbildung und Reizleitung experimentell geschädigt sind[2]. In dieser richtig gewählten Dosierung hebt der Campher nach den Feststellungen von *Fröhlich* u. *Großmann* auch den systolischen Tonusstillstand nach Digitalissubstanzen auf. Hier muß neben der Wiederherstellung von Reizbildung und Reizleitung auch eine Tonusverminderung durch den Campher angenommen werden.

Wie auf die Reizbildung im Sinus scheint der Campher auch auf die sekundären Centren der Herzbewegung erregend einzuwirken, da sich an der nach *Stannius*-Ligatur unabhängig von den führenden Apparaten schlagenden Kammer nach Campher leicht Extrasystolen auslösen lassen. Ebenso wird die Reizleitung vom Vorhof zur Kammer verbessert, ja unter Umständen ein völliger Herzblock durch Campher aufgehoben (*Fröhlich* u. *Großmann*).

Der Campher vermag somit die motorischen Apparate des Froschherzens neu zu beleben, wenn die Reizerzeugung zu erlöschen droht. Am normalen Herzen ist diese ohnedies optimal. Deshalb kann die Campherwirkung nicht merklich zur Geltung kommen.

Analoge Wirkung am Säugetierherzen.

Diese eindeutigen Feststellungen am Froschherzen machen auch eine gleichartige Wirkung auf die pathologisch gestörte Reizerzeugung im Herzen höherer Tiere wahrscheinlich. Allerdings ist der experimentelle Beweis am Kreislauf des Warmblüters ungleich schwerer zu führen, denn es ist hier nicht so leicht möglich, einen stationären Zustand gestörter Herztätigkeit herbeizuführen und seine Beeinflussung zu studieren.

Loewi[3] hat neuerdings beobachtet, daß die Wirksamkeit der Vagusreizung an Kaninchen unter dem Einfluß des Camphers deutlich abgeschwächt ist, was auf eine Steigerung der Intensität der reizbildenden Prozesse und infolge davon auf ihre geringere Hemmbarkeit hindeutet. Die Campherwirkung erweist sich somit — gemessen an der Reaktion auf den Vagusreiz — als antagonistisch gegenüber lähmenden Herzgiften.

Campher gegen „Herzflimmern“.

Auch die eigenartige Störung der Herztätigkeit, die man als Herzflimmern bezeichnet, kann weiterhin nach dem Ergebnis zahlreicher Versuche durch Campher beeinflußt werden. Ob der Eigenschaft des Camphers, am überlebenden Warmblüterherzen das Flimmern der Kammern (vgl. S. 281) zu beseitigen oder zu verhindern, praktische Bedeutung zukommt, ist zweifelhaft. Wie schon erörtert, ist das Flimmern die Folge einer Übererregung reizbildender Centren. Am überlebenden Herzen höherer Tiere ist es sonst stets mit Leichtigkeit durch direkte Reizung mit Induktionsströmen hervorzurufen, und das überlebende Katzenherz flimmert nach derartiger Reizung entweder dauernd oder wenigstens mehrere Minuten lang. Leitet man aber an Stelle gewöhnlicher Blutkochsalzmischung eine solche mit ganz geringen Camphermengen durch das Gefäßsystem, so wird das Flimmern aufgehoben, und die Reizung mit Induktionsströmen von der gleichen Stromstärke erweist sich nur noch ganz vorübergehend wirksam[4]. Wie *Haberlandt*[5] gezeigt hat, kann auch das Froschherz durch faradische Reizung des

[1] *Fröhlich* u. *Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 250.
[2] *Fröhlich* u. *Großmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 177.
[3] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 323.
[4] *Seligmann*, a. a. O.; *Gottlieb*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 2, S. 385, u. 1906, Bd. 3, S. 588; *Klemperer*, ebenda 1907, Bd. 4, S. 389; dagegen *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 94, S. 455, u. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 3, S. 182.
[5] *Haberlandt*, Ztschr. f. Biol. 1915, Bd. 61, S. 1.

Atrioventrikulartrichters, d. i. an einer Stelle des den Vorhof mit der Kammer verbindenden Reizleitungssystems in einen Zustand von „Wühlen und Wogen" gebracht werden, der dem Flimmern des Säugetierherzens entspricht. Vorhergehende Campherinjektion macht das Herz gegen diese experimentelle Übererregung unterempfindlich[1], ein Befund, der die Beobachtung über die Verhinderung des Herzflimmerns am Säugetierherzen ergänzt.

Campher als Herzmittel. Nach dem Gesagten ist es begreiflich, daß der normale Blutdruck durch die Herzwirkung des Camphers nicht gesteigert werden kann. Nach krampferregenden Gaben nimmt er allerdings zu; dies ist aber die Folge einer Erregung der vasomotorischen Centren durch das Mittel. Nur bei Lähmungszuständen des Kreislaufs ist Blutdrucksteigerung auch durch nichtkrampfmachende Gaben nachgewiesen. Inwieweit dabei eine Verbesserung der Gefäßinnervation mitspielt, wird später erörtert werden. Bei der therapeutischen Anwendung zur Belebung des Kreislaufs in der Agone, wenn die Reizerzeugung im Herzen zu erlöschen droht, haben wir den Campher jedenfalls in erster Linie als Herzmittel zu betrachten.

Moschus. In der gleichen Indikation wie der Campher wurde früher auch der Moschus vielfach gegeben; jetzt wird er nur noch selten angewandt und ist nicht mehr offizinell. Experimentelle Untersuchungen, die seine Anwendung begründen könnten, liegen nicht vor.

***Äther** wirkt indirekt durch Blutdrucksteigerung* Auch der Äther wird in Form der subcutanen Injektion vielfach als Herzanalepticum gebraucht. Direkt erregende Wirkungen auf die Herztätigkeit haben sich indessen nicht feststellen lassen. Wenn man nach subcutaner Injektion von Äther eine flüchtige Besserung des Kreislaufes in Kollapszuständen gesehen hat, so ist dies jedenfalls zum Teil auf die sensible Reizung zu beziehen, die der starke, bei erhaltenem Bewußtsein sehr schmerzhafte Gewebsreiz hervorruft. Seine reflektorischen Wirkungen auf Atmung und Kreislauf werden dann ebenso zu beurteilen sein wie die anderer sensibler Reize. Sie können im Verein mit Gefäßwirkungen des Äthers zur Verbesserung des Blutdruckes und dadurch zu einer besseren Durchblutung des Herzens führen.

und Wirkung auf extrakardiale Nerven. In der Äthernarkose steigt die Pulsfrequenz regelmäßig an, beim Erwachsenen oft über 100 Pulsschläge, bei Kindern sogar noch mehr. Auch im Tierexperimente ist bei der Einatmung nicht zu konzentrierter Ätherdämpfe die Pulsfrequenz — im Gegensatz zu ihrem Verhalten nach Chloroform — stets gesteigert (*Elfstrand*[2]). Auch dies ist jedoch nicht als eine direkte Herzwirkung anzusehen, denn die Beschleunigung bleibt aus, wenn das Herz vom Centralnervensystem unabhängig schlägt[3]. Sie ist demnach central bedingt, entweder durch direkte oder reflektorische Wirkung auf die Centren der extrakardialen Nerven. Auch diese Pulsbeschleunigung muß zur Blutdrucksteigerung im Anfang der Narkose beitragen. Die Wirkungen des Äthers auf das Herz können somit als sekundäre gedeutet werden, und es liegt bisher kein Beweis für eine direkte günstige Wirkung vor.

---

[1] *Fröhlich* u. *Großmann*, a. a. O.
[2] *Elfstrand*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 435.
[3] Vgl. *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.

Ob der Alkohol eine direkt erregende Wirkung auf das Herz entfaltet, ist eine noch strittige Frage. Schon das Verhalten der Pulsfrequenz ist von den verschiedenen Beobachtern verschieden festgestellt und gedeutet worden. Beim Menschen tritt meist Pulsbeschleunigung auf[1], ist aber auch in sorgfältigen Versuchen vermißt worden[2]. Zum Teil beruht die beobachtete Pulsbeschleunigung jedenfalls auf sekundären Einflüssen, die der Alkohol auf die Psyche sowie durch reflektorische Wirkungen von den Sinnesorganen (Geruch und Geschmack) und der Magenschleimhaut aus hervorruft. So fand *Dixon*[3] neuerdings, daß die Pulsbeschleunigung bei der Aufnahme des Alkohols vom Magen aus nicht auftritt, wenn derselbe in großer Verdünnung gereicht wird, und daß sie beim Einbringen von 20%igem Alkohol in den Mund rascher vorübergeht, wenn der Alkohol nur kurze Zeit auf die Mundschleimhaut einwirkt, als wenn er geschluckt wird. Im Tierexperimente machen sich selbst bei der intravenösen Injektion noch andere sekundäre Einflüsse von seiten des Nervensystems geltend. Es sind demnach nur Versuche am isolierten Organ zur Entscheidung geeignet, inwieweit eine direkte erregende Wirkung auf motorische Apparate im Herzen an der Pulsbeschleunigung beteiligt ist. Das gleiche gilt von den Veränderungen der Contractionsstärke.

*Herzwirkung des **Alkohols** ist strittig.*

Seine reflektorische Wirkung.

Versuche am isolierten Herzen zeigen, daß der Alkohol etwa von einem Gehalte von 1% in der Ernährungsflüssigkeit angefangen, die Herztätigkeit schon merklich schädigt[4]. Bei der Anwendung noch geringerer Konzentrationen haben viele Beobachter sowohl am isolierten Froschherzen[5] als auch am Warmblüterherzen[6] nur lähmende Wirkungen gesehen und eine direkte günstige Herzwirkung des Alkohols in Abrede gestellt. Dagegen konnte *Loeb*[4] mit noch kleineren Alkoholdosen an dem nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch geringe erregende Wirkung — Zunahme der Frequenz und der Contractionshöhe — beobachten. Dies gelang bei Anwendung von 0·13—0·3% Alkohol besonders an solchen Herzen, die vorher schlecht schlugen, oder als Nachwirkung stärkerer Konzentrationen nach der Ausspülung des alkoholhaltigen Blutes. Am Froschherzen erhielten *Wood* und *Hoyt*[7] einwandfreie Vergrößerung des Pulsvolums bei Zusatz von 0·25—0·5% Alkohol; ebenso *Dold*[8]; Ähnliches sah neuerdings *Vernon*[9] am Schildkrötenherzen.

Versuche am isolierten Herzen.

Immerhin sind die Ausschläge in den Warmblüterversuchen nur geringe gewesen, und der Erfolg keineswegs konstant. Es scheint dies

[1] Vgl. z. B. *John*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 5.
[2] Vgl. u. a. *Zimmerberg*, Inaug.-Diss. Dorpat 1869; *Wendelstadt*, *Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76, S. 233.
[3] *Dixon*, Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35, S. 346.
[4] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 459; vgl. auch *Brandini*, Arch. italienne de Biologie 1908, Bd. 49, S. 275.
[5] Vgl. u. a. *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 236, und *Dieballa*, 1894, Bd. 34, S. 137.
[6] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 173, daselbst auch die ältere Literatur; *Tunicliffe* u. *Rosenheim*, Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 15, sowie *Kochmann*, Arch. de Pharmacodyn. et de Thér. 1904, Bd. 13, S. 329.
[7] *Wood* u. *Hoyt*, Memoires of National Akad. of Sciences 1905, S. 10.
[8] *Dold*, Inaug.-Diss. Tübingen 1906 unter *P. v. Grützner*.
[9] *Vernon*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 194 und 1912, Bd. 43, S. 325.

Alkohol am schlecht arbeitenden Herzen

darauf hinzuweisen, daß das normale, unter günstigen Bedingungen arbeitende Herz, ähnlich wie wir dies beim Campher gesehen haben, von kleinen Alkoholgaben nur sehr wenig beeinflußt wird. Nur die bei einer herabgesetzten Herztätigkeit abgeschwächten Contractionen können durch richtig bemessene Alkoholgaben eine Verstärkung erfahren. Dies scheint insbesondere aus den Versuchen von *Dixon*[1] hervorzugehen. Bei der Durchleitung von Warmblüterherzen mit *Ringer*scher Salzlösung mit oder ohne Zusatz von Dextrose sah er die Contractionsstärke bei einer Konzentration des Alkohols von 0·05—0·3% im allgemeinen zunehmen. Dieser positive Ausfall der Versuche war aber viel stärker ausgesprochen an Herzen, welche vorher mehrere Stunden lang ohne Zusatz organischen Nährmaterials geschlagen hatten, und war bei kräftig schlagenden und durch den Zusatz von Glucose zur Durchleitungsflüssigkeit gut genährten Herzen weit geringer oder wurde ganz vermißt. Höhere Konzentrationen verstärken die Herzaktion nur vorübergehend, um sie alsbald zu schädigen[2].

dient vielleicht als Nährmaterial.

Daß die erregende Wirkung des Alkohols bei schlecht ernährten Herzen weit deutlicher hervortritt als beim Übergange von glucosehaltiger, alkoholfreier Nährlösung zur gleichen alkoholhaltigen, legt den Gedanken nahe, daß der Alkohol als Nährmaterial dienen kann. Er dringt leicht in alle Gewebe ein, und die Versuche *Dixons* machen es wahrscheinlich, daß er auch als Kraftquelle ausgenutzt werden kann. In der Tat wird ein Teil des zur Durchleitungsflüssigkeit zugesetzten Alkohols verbraucht (*Hamill*[3]), und auch der Traubenzucker verbessert nach *Dixons* Untersuchungen, während er bei der Durchleitung durch das arbeitende Warmblüterherz verbraucht wird[4], ganz ähnlich die Herztätigkeit wie der Alkohol (vgl. Pharmakologie der Muskeln). Doch entstehen bei der Verbrennung des Alkohols im Herzen wahrscheinlich auch schädliche Zwischenprodukte (Aldehyde), die der günstigen Wirkung ausnutzbarer Energie entgegenstehen (*W. Fischer, Rohde* und *Nagasaki*[5]).

---

[1] *Dixon*, a. a. O.; Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35.

[2] *Kochmann* (Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 13, S. 329) hat zur Durchleitung des Warmblüterherzens Konzentrationen von 0·3% angefangen, meist aber 0·4—1% angewendet, während *Loeb* (a. a. O.) und *Dixon* (a. a. O.) übereinstimmend bei 0·3% schon die obere Grenze einer günstigen Wirkung fanden. Wenn es ferner *Bock* am isolierten Herz-Lungenkreislauf nicht gelang, eine Blutdrucksteigerung durch Verstärkung der Herztätigkeit zu erhalten, so dürfte dies an der Schwierigkeit einer sicheren Dosierung bei dieser Versuchsanordnung liegen. *Bock* (a. a. O.) hat Gaben von über 0·2 *g* Alkohol auf etwa 25 cm^3 circulierenden Blutes angewandt, *Kochmann* bei der gleichen Anordnung Gaben von 0·2—0·6 und mehr. Bei der Nachprüfung dieser Befunde sah auch *Bachem* (Arch. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1905, Bd. 14, S. 437) nur Absinken des Druckes. Wenn er dagegen Gaben von 0·04—0·05 Alkohol anwandte und so etwa Konzentrationen von 0·2% in der circulierenden Blutmenge erhielt, so ließ sich die Verstärkung der Herztätigkeit auch am isolierten Herz-Lungenkreislauf in einer Reihe von Fällen nachweisen. Eine genaue Durchsicht der Versuche ergibt somit eine Übereinstimmung im Sinne der Resultate, die *Dixon* mit kleinen Gaben erlangte.

[3] *Hamill*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 39, S. 476.

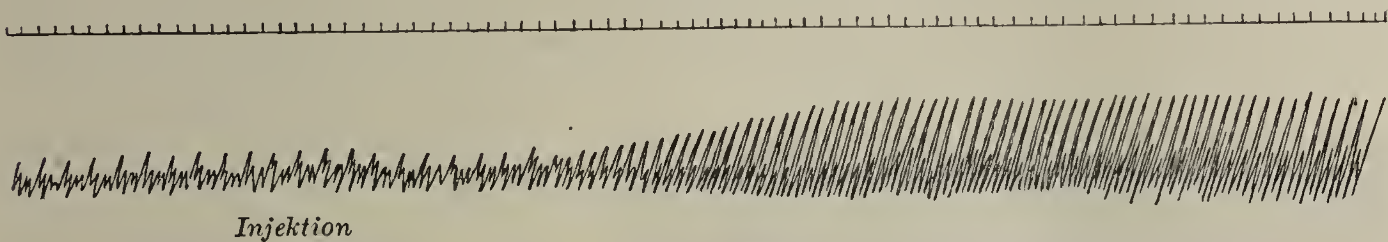
[4] *Johannes Müller*, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1904, Bd. 3; *Locke* u. *Rosenheim*, Journ. of physiology 1904, Bd. 31, S. 14.

[5] *W. Fischer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 93; *Rhode* und *Nagasaki*, Centralbl. f. Physiol. 1913, Bd. 27, Nr. 21.

Ein typisches Erregungsmittel der Herztätigkeit ist das Adrenalin (*Oliver* und *Schäfer*[1]). Die Erregung der Endapparate der „Förderungs“nerven gibt sich besonders am isolierten Warmblüterherzen durch die Beschleunigung der Pulse und durch ihre mächtige Verstärkung kund (*Gottlieb*[2]). Diese Wirkung tritt, im Gegensatz z. B. zur Campherwirkung, auch am gut ernährten und gut schlagenden Herzen ein. Sehr ähnlich wie Adrenalin wirken auch Pituitrin (Hypophysin) und β-Imidazolyläthylamin (Histamin) auf das Herz ein[3]. Doch erregt Pituitrin auch die peripheren Vagusendapparate im Herzen[4].

Adrenalin *als direktes Herzmittel.*

Fig. 35.



Wirkung des Nebennierenextrakts auf das isolierte Katzenherz.

Als specifisch erregendes Gift für die Endapparate der Vasoconstrictoren in der Gefäßwand bewirkt Adrenalin bei intravenöser Injektion allgemeine Gefäßverengerung und mächtige Blutdrucksteigerung. Durch eine derartige Vermehrung des Gefäßwiderstands über die Norm wird dem Herzen bei seiner Entleerung eine große Aufgabe aufgebürdet. Durch das Überwiegen der Gefäßwirkung kann es deshalb im Verlaufe der Blutdrucksteigerung sogar zu einem Versagen des Herzens kommen. Wenn Adrenalin aber bei darniederliegendem Kreislauf injiziert wird und der Blutdruck nicht über die Norm steigt, so tritt die Verstärkung der Herztätigkeit deutlich hervor.

Indirekte Wirkungen.

Daß es sich dabei nicht etwa bloß um die sekundäre Wirkung der verbesserten Blutcirculation im Herzen handelt, sondern um eine direkte Herzwirkung, geht aus Versuchen hervor, in denen man das Herz vorher durch lähmende Gifte, z. B. durch Chloralhydrat, Chloroform oder Kalisalze bis zum Stillstand, resp. bis zu einer derartigen Abschwächung seiner Contractionen geschädigt hat, daß ein

Wiederbelebung des Herzens durch Adrenalin.

Fig. 36.



1 Min. 35 Sek. nach dem eingetretenen Herzstillstand Wirkung des Nebennierenextrakts.

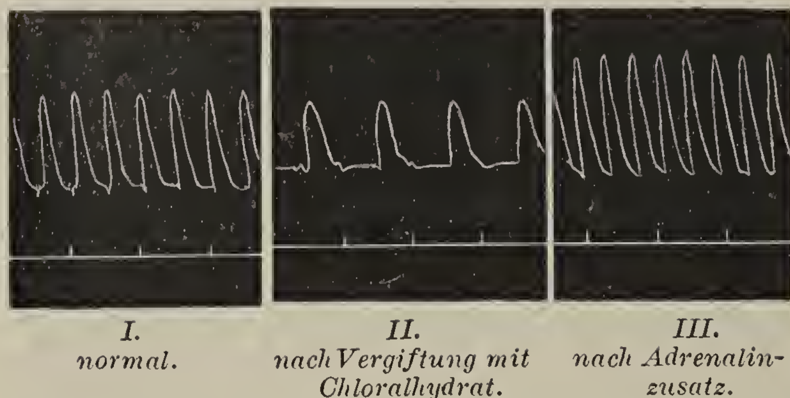
Manometer in der Carotis nur noch ganz seltene Pulse oder überhaupt keinerlei Schwankungen mehr verzeichnete[5]. Wenn dann das Adrenalin bei der Injektion in die Vene überhaupt noch ins Herz gelangt,

---

[1] *Oliver* u. *Schäfer*, Journ. of Physiology 1895, Bd. 18.
[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 99 u. 1899, Bd. 43, S. 286.
[3] *Einis*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 52, S. 96.
[4] *Werschinin*, *Pflügers* Arch. 1914, Bd. 155, S. 1.
[5] *Gottlieb*, a. a. O., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897.

so beginnen wieder ausgiebige Pulse, resp. das Herz schlägt häufiger und kräftiger als vorher. Da das Adrenalin durch die wieder einsetzende Herztätigkeit im Kreislauf verteilt wird und auf die Gefäße einwirken kann, so steigt der Blutdruck wieder in die Höhe, auch wenn er vorher schon zur Abszisse abgesunken war. Diese wiederbelebende Adrenalinwirkung ist allerdings flüchtig, weil die Substanz im Kreislaufe unbeständig ist; doch kann der günstige Erfolg die flüchtige Wirkung auch überdauern, wenn die blutdruckschädigende Ursache, z. B. Chloroform oder Kalisalz, indessen ausgeschieden wird. Es gelingt deshalb im Tierexperimente, das Herz beim Chloroformtod durch Adrenalin zu retten. Wie Versuche am überlebenden Warmblüterherzen lehren, wirkt Adrenalin ganz allgemein lähmenden Giften entgegen. Als Beispiel dieser antagonistischen Wirkung bringen wir die Fig. 37, von einem Versuche am überlebenden Katzenherzen; sie zeigt, wie die Pulsverlangsamung und die Herabsetzung der Druckleistung durch Chloralhydrat mit Hilfe von Adrenalin antagonistisch beeinflußt werden (*Rohde* und *Ogawa*[1]).

Fig. 37.



Gegenwirkung von Adrenalin am chloralhydrat-vergifteten überlebenden Katzenherzen.

Hand in Hand mit der Leistungsschädigung durch lähmende Gifte wird auch der Stoffverbrauch bei der geringeren Leistung verringert; doch setzen lähmende Gifte die Leistung stets weit stärker herab als den Sauerstoffverbrauch, d. h. sie verschlechtern auch die Ausnutzung der chemischen Energie zur Arbeit. Durch Adrenalin wird dann nicht bloß die Tätigkeit sogleich verbessert und der Energieumsatz wieder gesteigert, auch die Beziehung zwischen Stoffverbrauch und Leistung des Herzens wird wieder günstiger; das Herz arbeitet unter dem Einfluß des sympathischen Reizgiftes wieder so ökonomisch wie in der Norm und nutzt seine Nährstoffe und den Sauerstoff wieder in normaler Weise zur Arbeit aus. Wenn diese Seite der Adrenalinwirkung am normalen Herzen weit weniger hervortritt, so ist dies sehr wohl begreiflich, denn die Nährstoffe werden beim normalen Warmblüterherzen wahrscheinlich so vollständig ausgenützt, daß eine Verbesserung darüber hinaus nicht mehr möglich ist.

Wirkung auf Pulsfrequenz. Die Herzwirkung des Adrenalins läßt sich auch am isolierten Herz-Lungenkreislauf nachweisen. Schlägt das Herz unter solchen Umständen, losgelöst von den Einflüssen des Centralnervensystems, so nimmt die Pulsfrequenz gleichzeitig mit der Verstärkung der Contractionen zu. Im unversehrten Kreislauf dagegen wird die Pulszahl anfangs verlangsamt, indem die Blutdrucksteigerung zu einer centralen Vaguserregung führt, welche die direkt am Herzen angreifende Beschleunigung überkompensiert. Erst in der Folge erhält die Erregung der motorischen Apparate im Herzen das Übergewicht, und das Herz schlägt sehr frequent.

Die Digitaliswirkung auf das Herz.

Digitalis und Coffein. An die Erregungsmittel des Herzens schließen sich die pharmakologischen Gruppen des Digitalins und des Coffeins an. Diese Sub-

[1] *Rhode* u. *Ogawa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 200.

stanzen beeinflussen den Ablauf der Herzcontraction in eigenartiger und bei den beiden Gruppen in verschiedener Weise.

Digitalis. Die wirksamen Bestandteile der Folia Digitalis und eine Anzahl anderer Glykoside, die in sehr verschiedenen Pflanzenfamilien vorkommen, zeigen einen übereinstimmenden Typus ihrer Herzwirkung. Die „Aktivglykoside" aus den Digitalisblättern und das Strophanthin aus den Strophanthussamen sind die Hauptvertreter der Gruppe. Dieselbe ist durch eine elektive Giftwirkung auf das Herz ausgezeichnet. *Elektive Wirkung auf das Herz.* Besonders deutlich ist dies im Froschversuch. Wenn sich am Herzen eines Frosches auch schon die ganze Vergiftung bis zum Eintritt definitiven Herzstillstandes abgespielt hat, so zeigt das Tier noch keinerlei Vergiftungssymptome von seiten des Nervensystems, und da dieses bekanntlich beim Kaltblüter auch nach Sistierung des Kreislaufs seine Erregbarkeit längere Zeit bewahrt, so hüpft der Frosch noch ganz munter umher. Am Warmblüter werden allerdings einzelne Centren des Nervensystems schon durch therapeutische Gaben des Herzmittels mit ergriffen (Erregung des Vaguscentrums), und nur wenig höhere Gaben rufen vom Centralnervensystem aus Nebenwirkungen (Erregung des Brechcentrums etc.) hervor.

Digitaliswirkung am Froschherzen Injiziert man einer Rana temporaria die voll wirksame Dosis eines Digitaliskörpers — wir wollen im folgenden die zur pharmakologischen Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen kurz als Digitaliskörper bezeichnen, obgleich sich typische Vertreter der Gruppe auch in anderen Pflanzen finden —, so beobachtet man an dem bloßgelegten Herzen folgende Erscheinungen[1]: Nach einigen Minuten erscheint die Diastole größer und etwas in die Länge gezogen, die Pulsfrequenz ein wenig verlangsamt; die Systole hat an Energie zugenommen, d. h. der Ventrikel wird auf der Höhe seiner Contraction blasser als vor der Vergiftung, er treibt seinen Inhalt vollständiger heraus. Weiterhin treten dann mitunter vorübergehende, kurzdauernde diastolische Stillstände ein, und in der Folge wird die Herzbewegung auffallend unregelmäßig, indem einzelne Stellen des Ventrikels in Contractur geraten, so daß sich nicht mehr alle Abschnitte des Ventrikels bei jeder Diastole gleichzeitig ausdehnen. Indem diese partiellen Diastolen an den verschiedenen Teilen des Ventrikels regellos abwechseln, wird das Blut im Herzen hin und her geschoben, und es entsteht das eigentümliche Bild der „Herzperistaltik". Dieser Zustand geht, häufig unterbrochen durch eine Reihe regelmäßiger Pulse, je nach der Dosis nach kürzerer oder längerer Zeit in den systolischen Stillstand des Ventrikels über, welcher das charakteristische Endstadium der Giftwirkung darstellt. *systolischer Stillstand.* Der Ventrikel bleibt in völliger Contractur blutleer stehen, während die Vorhöfe noch längere Zeit — strotzend mit Blut gefüllt — fortschlagen und nach einiger Zeit diastolisch zum Stillstand kommen[2]. Das Herz hat aber auch nach dem Eintritte des systolischen Stillstands seine Schlagfähigkeit noch keines-

[1] Zuerst genauer beschrieben bei *Boehm*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5.

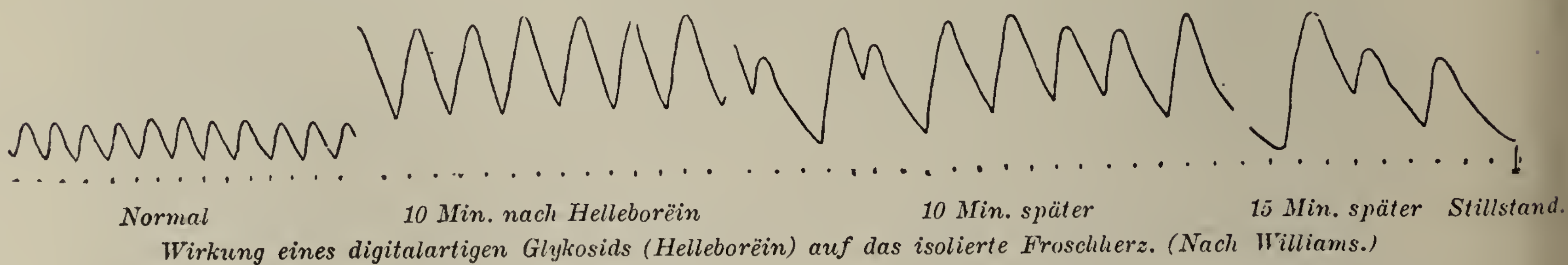
[2] Die isolierten, künstlich gespeisten Vorhöfe des Froschherzens werden allerdings durch Digitalissubstanzen gleichfalls zum Tonusstillstand gebracht; doch sind hierzu etwa 10mal höhere Giftkonzentrationen erforderlich. *W. Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 19.

wegs eingebüßt; die Neigung des Ventrikels, in kontrahiertem Zustande zu verharren, verhindert nur seine Ausdehnung. Bringt man die Ausdehnung durch einen Flüssigkeitsdruck künstlich zuwege, so folgen, wie *Schmiedeberg*[1] gezeigt hat, dieser gewaltsamen Diastole eine ganze Reihe von lebhaften Herzpulsen. Der Stillstand ist somit anfänglich nicht als eine Lähmung anzusehen. Schließlich wird allerdings der Herzmuskel unerregbar und stirbt in kontrahiertem Zustande ab. Hat man jedoch die Dosis richtig bemessen, d. h. nicht viel mehr injiziert, als zum Eintritt des systolischen Stillstandes nötig ist (Grenzdosis), so erweist sich dieser bei den meisten Digitaliskörpern nur als vorübergehend. Nach einiger Zeit schlagen die Vorhöfe wieder kräftiger, die vorher maximal verkürzte Kammermuskulatur wird wieder schlaffer und läßt in schwachen Diastolen wieder Blut in den Ventrikel eindringen; allmählich nehmen die Diastolen und Systolen des Herzens an Umfang zu, und nach wechselnder Zeit — häufig nach einer zweiten Periode der Peristaltik — schlägt das Herz wieder rhythmisch und kräftig, wenn auch noch lange in langsamem Tempo. Dieser Wiederbeginn der Herztätigkeit beruht auf Entgiftung des im Herzen gebundenen Digitaliskörpers; da sie auch am nierenlosen und darmlosen Frosch zu stande kommt, kann die Erholung nicht Folge von Ausscheidung sein, sondern muß mit einer Auswanderung des aufgenommenen Giftes aus dem Herzen oder mit seiner Zerstörung im Stoffwechsel zusammenhängen[2].

Auch durch die Gegenwirkung tonusmindernder Gifte, wie Cocain (*Weiler*[3]), läßt sich der systolische Stillstand verhindern, durch Campher kann sogar der bereits eingetretene Tonusstillstand wieder behoben werden[4]. Auch die maximale Giftwirkung der Digitaliskörper ist also prinzipiell reversibel.

Analyse des ersten Stadiums. Eine nähere Analyse des ersten Stadiums dieses charakteristischen Vergiftungsverlaufs ist von besonderem Interesse, da diese Anfangswirkungen schon am Froschherzen die Züge der Digitaliswirkung hervortreten lassen, die bei seiner medizinalen Anwendung in Betracht kommen. Eine solche feinere Analyse ist nur am isolierten Herzen möglich, da das im Kreislauf tätige Herz auch von sekundären Einflüssen, z. B. von dem wechselnden Zustrom von den Gefäßen aus, beeinflußt wird. Es bedeutete deshalb einen entscheidenden Schritt für die Lehre von der Digitalis, als *Boehm* (1872) und nach ihm in voll-

Fig. 38.



Wirkung eines digitalartigen Glykosids (Helleboreïn) auf das isolierte Froschherz. (Nach Williams.)

kommenerer Weise *Williams*[5] die Wirkung der Digitalissubstanzen an dem in einem künstlichen Kreislauf schlagenden Froschherzen unter-

[1] *Schmiedeberg*, Beiträge zur Physiologie. Festschrift für *C. Ludwig*. Leipzig 1875.
[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918. Bd. 83. S. 117.
[3] *Weiler*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916. Bd. 80. S. 131.
[4] *Fröhlich* u. *Großmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 177.
[5] *Williams*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13.

suchten. Danach nimmt die Diastole auch unabhängig von der Pulsverlangsamung an Umfang zu, d. h. der Ventrikel dehnt sich bei gleichbleibendem diastolischen Drucke stärker aus (*Schmiedeberg*[1]). Gleichzeitig entleeren die systolischen Contractionen die ausgiebigeren diastolischen Füllungen sehr vollständig, das Pulsvolum des einzelnen Herzschlages nimmt also zu, und der Druckzuwachs, den jeder Puls in dem künstlichen Kreislauf erzeugt, erfährt eine Steigerung. Ebenso konnte *W. Straub*[2] bei einer Anordnung, welche die Veränderungen von Druckkraft und Dehnbarkeit des Froschherzens bei verschiedenen Anfangsfüllungen nebeneinander zu verfolgen gestattet, die Vergrößerung des Pulsvolumens bei wechselnden Spannungen, wie dies den normalen Verhältnissen der Veränderung von Kammerdruck und Blutdruck entspricht, für ein „therapeutisches" Stadium der Wirkung beweisen. Die Herzarbeit wird vergrößert[3], und auch die Leistung pro Minute wächst, falls die Pulsfrequenz nicht zu stark abnimmt. Der endliche systolische Stillstand des Froschherzens ist ein „Tonusstillstand", d. h. die maximale Spannung der Muskelfasern, die zum Verschluß des Ventrikellumens führt, ist ein Ruhezustand, nicht eine dauernde Contraction. Diese Auffassung ist neuerdings dadurch erwiesen worden, daß während des Stillstandes keinerlei Aktionsstrom nachweisbar ist, während eine Dauercontraction von einem solchen begleitet sein müßte (*De Boer* u. *Fröhlich*[4]).

Vergrößerung des Pulsvolums.

Es kommen den Digitalissubstanzen somit im ersten Stadium zwei Wirkungen auf den Ablauf der Herzcontractionen zu: eine systolische und eine diastolische. Die diastolische Wirkung spricht sich in der Verlangsamung der Herztätigkeit und in der Vergrößerung der Diastole aus, die systolische in der vollständigeren und energischeren Entleerung des Ventrikelinhalts. Das Froschherz arbeitet in der Digitaliswirkung wie eine Kolbenpumpe, deren Kolben bei jedem Zuge höher gehoben und vollständiger wieder hinabgeführt wird. Die absolute Kraft des Herzens aber bleibt gleich, d. h. der Kolben der Pumpe wird nicht mit größerer Kraft bewegt und vermag nicht höheren Druck als vorher zu überwinden. Das Herz gewinnt nicht an Muskelkraft, es nutzt dieselbe nur besser aus.

Systolische und diastolische Wirkung.

Kleine Digitalisgaben rufen neben und unabhängig von ihren Wirkungen auf Contractilität und Tonus des Herzens Veränderungen der Reizbildung und Reizleitung hervor, die durchaus den Wirkungen der Vagusreizung gleichen. Sie verlängern — nach vorübergehender Verkürzung — die Reizbildungsperioden im Sinus, hemmen also die Reizbildung in den führenden Herzteilen. Dadurch wird die Schlagfolge der Kammer verlangsamt. Bei fortschreitender Vergiftung wird dann auch die Überleitung vom Vorhof zur Kammer erschwert und blockiert. Infolge dieser Störung der Reizleitung schlägt die Kammer dann langsamer als die Vorhöfe, oft nur halb so oft wie sie, und diese „Halbfrequenz" kann bei geeigneter Dosierung lange bestehen bleiben[5]. Im

Veränderungen der Reizbildung und Reizleitung.

---

[1] *Schmiedeberg*, Beiträge zur Physiologie. Festschrift für *C. Ludwig*. Leipzig 1875.
[2] *W. Straub*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 489.
[3] Vgl. *Dreser*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 221.
[4] *De Boer* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 273.
[5] *W. Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346.

ersten Stadium der Digitaliswirkung ist überdies, wie *Boehm*[1] gezeigt hat, die Reizschwelle für den Vagusreiz herabgesetzt. Dieser Befund macht es wahrscheinlich, daß auch am Froschherzen gesteigerte Vaguserregbarkeit an der Verlangsamung des Herzschlages vom Sinus aus beteiligt ist. Beim Warmblüterherzen ist dies sicher der Fall.

Diastolischer Stillstand unter besonderen Bedingungen.

Am isolierten, künstlich gespeisten Herzen führt die „diastolische Digitaliswirkung" unter Umständen auch zu dauerndem diastolischen Stillstande. Man kann ihn an Stelle des systolischen Stillstandes dann beobachten, wenn die Digitalissubstanzen der Nährlösung in Gaben zugesetzt werden, die wesentlich kleiner sind als diejenigen, die unter den gleichen Bedingungen systolischen Stillstand hervorrufen (*Werschinin*[2]). Nach *Schmiedeberg*[3] entsteht der diastolische Stillstand besonders leicht bei der Giftapplikation von der Außenfläche des Herzens aus, von innen aus nur unter solchen Bedingungen, die ein rasches Vordringen zu den äußeren Herzmuskelschichten gestatten (*Jacobj* und *Wybauer*, *Holste*[4]). Die diastolische Digitaliswirkung beruht nach *Schmiedeberg* auf einer Veränderung besonderer Muskelschichten der Kammer, u. zw. der äußeren Muskelschichten, die den inneren, der Systole dienenden gegenüber antagonistisch funktionieren. An diesen Muskeln greift auch der Vagus im gleichen Sinne an, vergrößert das Ausmaß der Diastolen und verlangsamt den Herzrhythmus. Für die Annahme zweier funktionell verschiedener Muskelschichten im Herzen, einer inneren, die der systolischen Contraction, und einer äußeren, die der Erschlaffung in der Diastole dient, fehlen aber sonstige anatomische und physiologische Beweise. Auch spricht gegen diese Auffassung, daß man unter bestimmten Bedingungen auch nach intravenöser Zuführung einzelner Digitalissubstanzen, also vom Blute aus, am Frosche den diastolischen Stillstand erhalten kann. Gewöhnlich gewinnt aber die systolische Wirkung die Oberhand. Doch kann man bei der allmählichen Resorption kleiner Gaben am ganzen Frosch oder am *Williams*schen Apparat nach den kleinsten, eben noch zum systolischen Stillstand führenden Gaben gleichsam einen Kampf zwischen den beiden Wirkungen beobachten, indem es vor dem systolischen Stillstand zu längeren diastolischen Pausen kommt.

Deutung der Erscheinungen.

Danach kann man die Veränderung der Tätigkeit des Froschherzens durch kleine Digitalisgaben zunächst dahin deuten, daß die Contractilität des Herzens zunimmt (positiv inotrope Wirkung), so daß die Muskeln von ihrer Ruhelage aus einen größeren Spannungszuwachs in der Systole erhalten. Da das ungeschädigte Froschherz sich in der Norm ohnedies fast vollständig kontrahiert, würde die durch Digitalis bedingte Verstärkung der Systole für sich allein noch nicht hinreichen, die beobachtete Vergrößerung des Pulsvolums zu erklären. Es kommt noch eine zweite Elementarwirkung der Digitalissubstanzen dazu, die beim Froschherzen deutlich ausgeprägt ist: die stärkere Ausdehnung des Herzens in der Diastole nach kleinen, gleichsam therapeutischen Digitalisgaben. Sie beruht auf einer Abnahme des Tonus, d. i. des Spannungszustandes in der Ruhelage. Das Herz gibt dann dem diastolischen Drucke stärker nach und füllt sich infolge dieser negativ tonotropen Wirkung im Anfangsstadium ausgiebiger. Gleichzeitig wird die Reizbildung im Sinus und dadurch der Rhythmus des ganzen Herzens verlangsamt. Die Herztätigkeit wird also durch kleine Gaben in ähnlicher Weise beeinflußt wie durch Vagusreiz. Nur die oben erwähnte Erschwerung der Reizleitung vom Sinus zum

---

[1] *Boehm, Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5.

[2] *Werschinin,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, und 1910, Bd. 63, S. 386.

[3] *Schmiedeberg,* Arch. f. Physiol. 1910, S. 173, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 159.

[4] *Jacobj* u. *Wybauer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 368; *Benedicenti,* ebenda 1902, Bd. 47, S. 360; *Holste,* ebenda 1912, Bd. 70, S. 439.

Ventrikel kann nicht als Vaguserregung angesehen werden, denn sie kommt auch am atropinisierten Herzen zu stande.

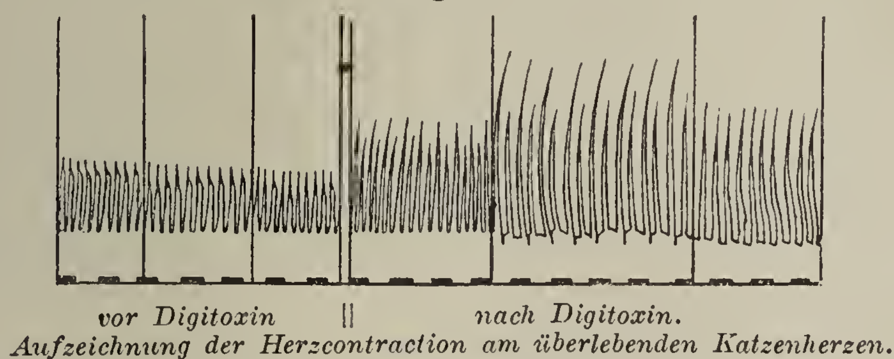
Neben der vagusartigen diastolischen Digitaliswirkung besteht aber von Anfang an auch eine Verstärkung der Systole. Der Spannungszuwachs in der Systole geht zwar von einer niedrigeren Tonuslage aus, erfolgt aber rascher und vollständiger als in der Norm — in geradem Gegensatz zum Verhalten des Herzens bei Vagusreizung, durch welche die Systolen abgeschwächt werden. Diese zweite Digitaliswirkung, die systolische, erinnert an die Rolle der fördernden Nerven. Erst beide Veränderungen der Herztätigkeit vereint bedingen die vollständigere Entleerung ausgiebiger Herzfüllungen: die Vergrößerung des Pulsvolumens.

Im toxischen Stadium nimmt der Tonus des Herzens dann immer mehr zu bis zum systolischen Stillstand. Diese wichtigen Wirkungen der Digitalisstoffe auf den Tonus der Ventrikelmuskulatur stehen in Abhängigkeit von Centren des Vorhofs[1].

Digitaliswirkung am isolierten Säugetierherzen.

Die Wirkung der Digitalissubstanzen am Säugetierherzen stimmt prinzipiell mit der am Froschherzen durchaus überein. Die systolische Wirkung führt am isolierten Säugetierherzen zu einer stärkeren systolischen Verkürzung. Dieselbe bedingt im wesentlichen die Vergrößerung der Herzcontractionen, die man an dem nach *Langendorff* durchbluteten überlebenden Herzen an beiden Ventrikeln deutlich eintreten sieht (*Braun* und *Mager*[2]) (Fig. 39). Die Wirkung der

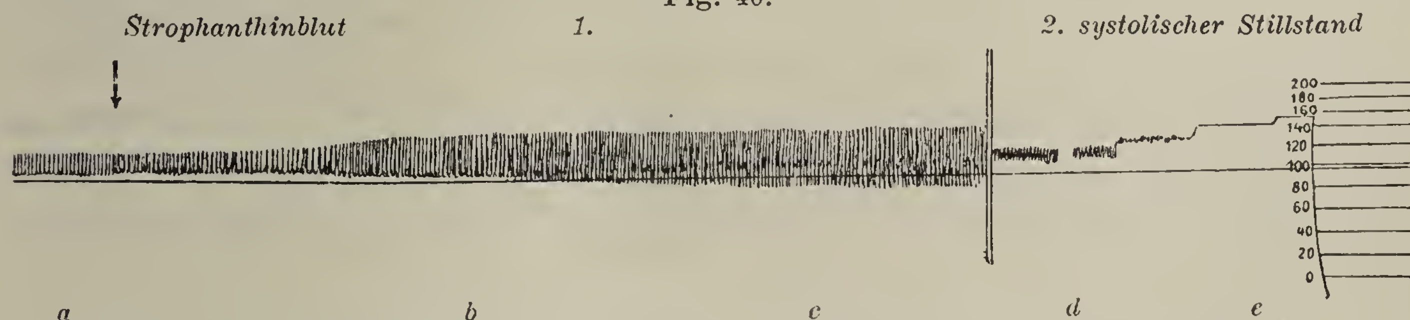
Fig. 39.



vor Digitoxin || nach Digitoxin.
Aufzeichnung der Herzcontraction am überlebenden Katzenherzen.

verstärkten Systole auf die vom Herzschlag erzeugten Druckwerte und auf die geförderten Pulsvolumina kann gemessen werden, indem man dem bei der *Langendorff*schen Methode leerschlagenden Ventrikel durch Einführung eines seine Höhle eben ausfüllenden Ballons einen

Fig. 40.



1. Zunahme der Druckschwankungen in der Kammer des überlebenden Katzenherzens nach Strophanthin.
2. Abnahme der Schwankungen bis zur Dauersystole.
a normale Druckschwankung, b u. c systolischer Druckzuwachs bedeutend, diastolischer Abfall etwas vergrößert, d in späterer Periode geringe Druckschwankungen bei hohem Tonus, e Stillstand in einer der maximalen Systole entsprechenden Lage.

---

[1] Über den Einfluß des Vorhofs auf den Ventrikeltonus vgl. *Pietrkowski, Pflügers* Arch. 1918, Bd. 172, und Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 98; *Fröhlich* u. *E. Pick*, Ztrlbl. f. Physiol. 1918, Bd. 33; *C. Amsler* u. *E. Pick*, ebenda 1920, Bd. 34; *P. Wichels, Pflügers* Arch. 1920, Bd. 179.

[2] *Braun* u. *Mager*, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. zu Wien 1899, Bd. 108.

Inhalt gibt und die Druck- und Volumschwankungen in ihm registriert. Durch Digitalissubstanzen kann die Arbeitsleistung der einzelnen Herzcontraction auf das $2^1/_2$—$3^1/_2$fache gesteigert werden (*Gottlieb* und *Magnus*[1]) (Fig. 40). Gleichzeitig wird durch Digitalissubstanzen der Contractionsablauf in der Systole beschleunigt (*de Heer*[2]).

Systolische Wirkung am geschädigten Herzen. Es ist verständlich, daß die Steigerung der Herzleistung durch Digitalis sehr wesentlich von dem Zustand der Systole abhängen muß, bei welchem man das Mittel anwendet. Wenn die systolische Verkürzung schon vor der Anwendung der Digitalis eine nahezu optimale war, so wird die Steigerung der Herzleistung nicht so groß ausfallen wie bei unvollständiger systolischer Contraction des geschwächten Herzens. Deshalb läßt sie sich an einem im Vergleich zur Norm mangelhaft durchbluteten und relativ schwach schlagenden *Langendorff*schen Herzpräparate besser nachweisen, als an dem völlig normalen Organ (*Magnus* u. *Sowton*[3]). Wenn *Bock*[4] in seinen Versuchen im reduzierten Herz-Lungenkreislauf den Druck durch Vergrößerung des Pulsvolums unter Digitalis ansteigen sah, war die Wirkung gleichfalls besonders ausgeprägt an solchen Herzen, die vorher schlecht schlugen.

Pulsverlangsamung. Auch die „diastolische Digitaliswirkung" ist am Warmblüter neben der systolischen Verstärkung der Herztätigkeit vorhanden. Wie am Froschherzen ist sie durch Vergrößerung der Diastolen und durch Pulsverlangsamung gekennzeichnet. Ja, am Warmblüter ist die Verlangsamung des Herzschlages in den ersten Stadien der Digitaliswirkung so stark ausgesprochen, daß *Cushny*[5] von einem „Vagusstadium" spricht. Die Verlangsamung der Herzschläge beruht auf gesteigerter Erregbarkeit gegenüber den hemmenden Einflüssen. Der Effekt einer Vagusreizung ist während der Digitaliseinwirkung intensiver und dauernder (*Rothberger* u. *Winterberg*[6]). Diese Autoren nehmen eine Zustandsänderung der reizbildenden Centren, ihr Überempfindlichwerden gegen die Vaguserregung an.

Für die Verstärkung der Vagushemmung im therapeutischen Stadium der Digitaliswirkung kommen beim höheren Tier zwei Angriffspunkte in Betracht. Im wesentlichen ist die Pulsverlangsamung auf Erregung des Vaguscentrums zurückzuführen[5]. Nach Vagotomie oder nach Ausschaltung des Centralnervensystems fällt diese Erregung des Vaguscentrums, die entweder durch eine verstärkte Durchblutung der Vaguskerne oder durch eine direkte Giftwirkung der Digitalissubstanzen auf das Centrum zu stande kommt, als Ursache der Pulsverlangsamung fort. Dennoch bleibt auch nach Vagotomie — wenigstens bei den meisten der untersuchten Präparate — noch eine Verlangsamung der Kammerpulse zurück, die erst der Atropinisierung weicht.

---

[1] *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51.

[2] *de Heer*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 148, S. 1; vgl. auch *W. Straub*, Sitzungsberichte d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1907, S. 85.

[3] *Magnus* u. *Sowton*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 255.

[4] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41.

[5] Vgl. *Ackermann*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873, Bd. 11; *Cushny*, The Journ. of exp. Med. 1897; *Kochmann*, Arch. de Pharmacodynamie et de Thérapie 1905, Bd. 16.

[6] *Rothberger* u. *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 233.

Die vom Vagus unabhängige diastolische Herzwirkung der Digitalis, die am Froschherzen deutlich hervortritt, ist am Säugetierherzen nur angedeutet. Man beobachtet am isolierten und nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen zwar eine stärkere Erschlaffung in der Diastole, dagegen nimmt die Pulsfrequenz am isolierten und unabhängig vom Vaguscentrum schlagenden Säugetierherzen sogar deutlich zu, und die systolische Digitaliswirkung läßt die diastolische gänzlich zurücktreten. Dies gilt aber nur für das Experiment am gesunden Tiere. Unter pathologischen Bedingungen entsteht dagegen bei gewissen Erkrankungen des Herzens am Menschen eine Überempfindlichkeit für Erregungen des Herzvagus (vgl. S. 337). In solchen Fällen ist das kranke Herz dann auch der „diastolischen" negativ chronotropen und negativ dromotropen vagusartigen Digitaliswirkung besonders zugänglich.

Zurücktreten der diastolischen Wirkung.

Das toxische Stadium der Digitaliswirkung ist charakterisiert durch Arhythmie und durch den Umschwung der Pulsverlangsamung in Pulsbeschleunigung. Die Arhythmie entsteht dadurch, daß toxische Digitalisdosen die Bildung automatischer Contractionsreize in den untergeordneten Stätten der Reizbildung begünstigen (*Rothberger* und *Winterberg*[1]). Die bei fortschreitender Vergiftung einsetzende Pulsbeschleunigung ist nicht die Folge einer peripheren Vaguslähmung, wie man lange geglaubt hat[2], denn die Vagi behalten auch in den höchsten Graden der Vergiftung ihre Wirkung auf die Vorhöfe und verlieren nur ihren Einfluß auf die Ventrikeltätigkeit, weil die Kammern in diesem toxischen Stadium der Digitaliswirkung nun unabhängig von den sonst führenden Orten der Reizbildung in Sinus und Vorhöfen schlagen. Die Frequenz dieser untergeordneten Automatie der Ventrikel hängt zuletzt nur noch von dem Zustand der in den Kammern gelegenen Reizbildungsstätten ab, und diese werden vom Vagus sehr wenig beeinflußt[3].

Toxisches Stadium.

Endlich erfolgt, meist sehr plötzlich, Herzstillstand in Systole oder das Herz stirbt flimmernd ab. Am überlebenden Säugetierherzen folgen den Erscheinungen des Anfangsstadiums, ähnlich wie am Froschherzen, Irregularität der Tätigkeit, und endlich Stillstand in maximaler Systole. Auch am Warmblüterherzen läßt sich der systolische Stillstand anfänglich durch künstliche Dehnung der kontrahierten Muskelfasern wieder aufheben.

Herzstillstand.

Wenn man nach der Vergiftung des im Kreislauf schlagenden Herzens dasselbe endlich nicht systolisch, sondern diastolisch stillstehend vorfindet, so liegt dies nicht in einer Wesensverschiedenheit der Endstadien beim Kalt- und Warmblüter, sondern an der größeren Empfindlichkeit des Säugetierherzens gegenüber einer Unterbrechung seines Coronarkreislaufes; schon der Beginn ungenügender diastolischer Erschlaffung schädigt die Circulation im Herzen in so hohem Grade, daß die Lähmung des Herzmuskels das weitere Fortschreiten der systolischen Verkürzung unterbrechen muß, falls eben das Herz nicht künstlich durchblutet wird, sondern sich selbst ernährt.

---

[1] *Rothberger* u. *Winterberg, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 150, S. 217; vgl. auch *v. Egmond, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 39.

[2] *Traube,* Ges. Abhandl. z. Physiol. u. Path. 1871.

[3] *Rothberger* u. *Winterberg,* a. a. O. u. *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 233; vgl. auch *Cushny,* a. a. O., sowie *Lhotak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 58.

Eine den Digitalissubstanzen sehr ähnliche Herzwirkung entfalten die Barytsalze[1]. Ihre systolische und diastolische Wirkung sind analog denen der Digitalis. Ganz besonders ausgeprägt ist die Steigerung der Erregbarkeit der tertiären Reizbildungscentren (*Rothberger* und *Winterberg*); sie führt zur spontanen oder leicht auslösbaren Kammerautomatie mit gehäuften Extrasystolen[2].

Coffein.

Coffein.

An die Digitalissubstanzen schließen wir die Besprechung des Coffeins an, das von klinischer Seite öfters als digitalisähnlich angesehen wurde[3]. Die Hauptwirkung des Coffeins am Kreislauf ist jedoch auf die vasomotorischen Centren gerichtet. Hier ist zu erörtern, wie sich dabei das Herz verhält. Wenn sich nach Coffein der Blutdruck hebt, so kommt es sicher sekundär zu einer Steigerung der Herzarbeit, da dem Herzen durch die Verengerung der Eingeweidegefäße[4] mehr Blut zufließt. Am isolierten Froschherzen läßt sich eine Zunahme der Leistung normalen Widerständen gegenüber nicht nachweisen. Große Gaben schädigen das Herz sehr rasch, aber auch nach kleinen Gaben nimmt das Pulsvolum am Froschherzen nicht deutlich zu (*Maki*[5]). Dagegen wird schon durch kleine Coffeingaben die „absolute Kraft" des Herzens, d. h. das Maß des Widerstandes, gegen den es sich bei seiner Systole eben noch zu entleeren vermag, erhöht (*Dreser*[6]). Als Ursache dieser Veränderung ist eine Herzmuskelwirkung anzunehmen, in Analogie mit der Wirkung des Coffeins auf den Skeletmuskel, der danach gleichfalls ein höheres Maximum an Arbeitsleistung aufzubringen vermag (*Dreser*[7]).

Direkte Wirkung auf das Herz

verschieden von der Digitaliswirkung.

Das Froschherz verhält sich also nach Coffein wesentlich anders als nach Digitalissubstanzen. Im Gegensatz zu den Digitalissubstanzen kommt dem Coffein keine günstige „diastolische" Wirkung zu, es setzt vielmehr nach *Bocks*[8] Untersuchungen auch am isolierten und von den sekundären Einflüssen der Gefäße unabhängig gemachten Säugetierherzen den Umfang der Diastole von Anfang an herab und vermindert dadurch das Pulsvolum. Es hängt dies damit zusammen, daß Coffein die Neigung des Herzmuskels zur systolischen Stellung, ähnlich wie die Neigung des Skeletmuskels zur Verkürzung, steigert, zugleich aber die Ausdehnung des Herzens in der Diastole erschwert[9]. Während man das Herz in der Digitaliswirkung mit einer Kolbenpumpe vergleichen kann,

[1] Vgl. *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 216; *Trendelenburg*, ebenda 1909, Bd. 61, S. 256; *Werschinin*, ebenda 1911, Bd. 66, S. 190; *Rothberger* u. *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 142, S. 461; *Schedel*, Die Wirkung des Chlorbaryums als Herzmittel. Stuttgart 1903.

[2] Vgl. auch *v. Egmond*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 39, S. 154 sowie die Versuche von *Wertheimer* u. *Boulet*, Compt. rend. Soc. de. Biol. 1911, Bd. 71, S. 693.

[3] *Riegel*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1884.

[4] *F. Meyer*, Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1912, S. 222.

[5] *Maki*, Diss. Straßburg 1884.

[6] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 221.

[7] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 50.

[8] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 367.

[9] Vgl. auch *Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1889, Bd. 1, S. 331; *Cushny* u. *Naten*, Arch. intern. d. Pharmacodyn. 1901, Bd. 9, S. 169; *Plavec*, ebenda 1908, Bd. 18, S. 499; *Pilcher* u. *Sollmann*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1912, Bd. 3, S. 609.

deren Kolben größere Züge macht, dabei aber keinen größeren Maximaldruck zu überwinden vermag, wird bei der Coffeinwirkung das Volum des einzelnen Pulses in keinem Stadium vergrößert, das Herz vermag aber einen größeren Maximaldruck zu überwinden. Eine günstige Wirkung auf das Herz könnte sich danach namentlich bei übernormalen Widerständen im Kreislauf geltend machen.

Wirkung auf Herzgefäße.

Wenn *Hedbom*[1] dagegen an dem nach *Langendorff* durchbluteten Warmblüterherzen neben der Frequenzzunahme nach Coffein auch eine deutliche Vergrößerung der Amplituden der Herztätigkeit beobachtete, so hängt dies wahrscheinlich mit der specifisch erweiternden Wirkung des Mittels auf die Coronargefäße zusammen. Die dadurch verbesserte Blutversorgung steigert am künstlich durchbluteten Herzen die Energie der Contractionen in so hohem Grade, daß dadurch eine Verminderung der Diastole verdeckt werden kann.

Periphere Pulsbeschleunigung.

Am isolierten Warmblüterherzen steigert Coffein die Pulsfrequenz. Diese Pulsbeschleunigung greift direkt am Herzen an; sie bleibt nach Atropinisierung nicht aus (*Johannson*[2]); die Vagusendigungen sind bis zuletzt erregbar (*Wagner*[3]). Die Pulsbeschleunigung kann somit nicht durch Lähmung des Hemmungsapparates bedingt sein, sondern ist die Folge einer Erregung der reizerzeugenden Apparate im Herzen (*Cushny* und *Naten*[4]).

Centrale Pulsverlangsamung.

Die Pulsbeschleunigung nach Coffein tritt in den ersten Wirkungsstadien nur rein hervor, wenn das Herz unabhängig vom Centralnervensystem schlägt[5]. Im intakten Kreislauf dagegen steigert Coffein, wie es andere Centren des Nervensystems erregt, auch den Tonus des Vaguscentrums[6], und diese Wirkung ist bei kleinen Dosen die vorwiegende, so daß die Pulsfrequenz in Versuchen mit erhaltenen Vagis anfangs in der Regel verlangsamt ist. Auch am Menschen wird der Puls durch therapeutische Gaben von Coffein (0·2—0·5 *g*) verlangsamt[7]. Erst nach größeren Gaben macht sich die am Herzen selbst angreifende Pulsbeschleunigung geltend.

Toxische Wirkungen.

Nach toxischen Gaben — vorübergehend auch bei der intravenösen Injektion kleiner Gaben im Experimente — wird die Herztätigkeit abgeschwächt und arhythmisch, und endlich kommt das Herz zum Flimmern und zum diastolischen Stillstand.

Sonstige Bedingungen der Herztätigkeit.

Wir wissen aus den Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen, daß seine Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit in hohem Grade von der Temperatur abhängt und an bestimmte chemische Vorbedingungen, d. h. an eine bestimmte Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit geknüpft ist. Zur Erhaltung des normalen Chemismus im Warmblüterherzen ist auch eine genügende, u. zw. recht erhebliche

[1] *Hedbom,* Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 169.
[2] *Johannson,* Diss. Dorpat 1869.
[3] *Wagner,* Diss. Berlin 1885.
[4] *Cushny* u. *Naten,* a. a. O.
[5] *Hedbom,* a. a. O.; *Braun* u. *Mager,* Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. zu Wien 1899; *Plavec,* a. a. O.
[6] *Wagner,* a. a. O.; *Swirski, Pflügers* Arch. 1904, Bd. 104, S. 260. Nach neueren Versuchen von *H. Frédéricq* (Arch. Intern. de Physiol. 1913, Bd. 13, S. 107) werden auch die Endapparate des Vagus im Herzen nach Coffein erregbarer. Dagegen beobachtete *Frédéricq* (ebenda, S. 115) eine Abschwächung der Wirkung des Acceleransreizes durch Coffein.
[7] Vgl. *Riegel,* a. a. O., u. *Kunkel,* Toxikologie. Jena 1899, S. 576.

Durchströmungsgeschwindigkeit. Circulationsgeschwindigkeit der Nährlösung notwendig. Nach *Ewans* und *Starling*[1] beträgt die in der Minute den Coronarkreislauf durchfließende Blutmenge etwa 60% des Herzgewichts. Es scheint, daß das Sauerstoffbedürfnis des kräftig schlagenden Herzens diesen raschen Strom notwendig macht; zwar schlägt das Herz auch in hämoglobinfreien Flüssigkeiten oder in kohlenoxydreichem Blut (*Strecker*[2]) stundenlang, und es genügen schon die geringen, in einer Salzlösung absorbierten Sauerstoffmengen, um seine Arbeit überhaupt aufrecht zu erhalten. Aber die Energie der Contraction und die Arbeitsleistung des Warmblüterherzens sind wie bei jedem Muskel in hohem Grade von guter Sauerstoffversorgung abhängig (*Rohde*[3]).

Die rasche Durchströmung der Gefäße des Herzens ist aber auch notwendig, um die bei der Tätigkeit entstehenden herzlähmenden Stoffwechselprodukte wegzuschaffen oder zu neutralisieren. Ein solches bei der Herztätigkeit entstehendes Produkt ist u. a. die Kohlensäure[4]; ihre Anhäufung im Herzen bei behinderter Fortschaffung durch den Blutstrom hemmt die Herztätigkeit.

Ionengleichgewicht. Zur Erhaltung des chemischen Gleichgewichtes im Herzen ist ein diesem Gleichgewicht entsprechendes Milieu notwendig. Jede Änderung in dem gegenseitigen Verhältnis der anorganischen Ionen in der Ernährungsflüssigkeit, z. B. der Verlust oder die Entziehung irgend eines derselben, namentlich der Kalksalze, führt — übrigens wie bei allen anderen reizbaren Gebilden — zu schweren Störungen. Gerade am Herzen kommen dieselben durch die Veränderungen seiner automatischen Tätigkeit besonders rasch und deutlich zum Ausdruck.

Kochsalz. Im übrigen vermag das isolierte, künstlich durchströmte Herz auch ohne Zufuhr organischen Materials zu arbeiten, das Herz des Kaltblüters tagelang, das des Warmblüters nur kürzere Zeit. Es zehrt dabei von seinen gespeicherten Reservestoffen. Immer aber müssen, damit die Herzfunktionen andauern, Natrium, Kalium und Calcium in den richtigen Mengenverhältnissen in der Nährflüssigkeit zugegen sein. Das Kochsalz in derselben stellt zunächst die Isotonie mit dem Gewebe her. „Physiologische" Kochsalzlösung allein ist aber nicht physiologisch, d. h. ist nicht im stande, die Funktion des Herzens längere Zeit hindurch aufrecht zu erhalten. Sie erschöpft das Herz und wirkt schädlich; Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit nehmen allmählich ab (*Martius*[5]). Die Gesamtheit der Blutsalze (Blutasche[6]) unterhält die Herztätigkeit schon weit besser. Da Lösungen, welche neben Kochsalz und Kalksalz noch Na_2CO_3 oder NaOH enthalten, günstiger wirken, so dürfte die Bedeutung der alkalischen Blutsalze auch in der Neutralisierung der bei der Muskeltätigkeit gebildeten sauren Stoffwechselprodukte liegen[7]. Die Fähigkeit zu dauernder rhythmischer Reizerzeugung ist an die Gegenwart von

---

[1] *Ewans* u. *Starling*, Journal of Physiology 1913, Bd. 46, S. 413.
[2] *Strecker, Pflügers* Arch. 1900, Bd. 80.
[3] Vgl. *Rohde*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 86, S. 181.
[4] *Kronecker*, Festschrift für *C. Ludwig*. Leipzig 1875; vgl. *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45.
[5] *Martius, Dubois'* Arch. f. Physiologie 1882.
[6] Vgl. *Merunowitsch, Ludwigs* Arb. 1876, 10. Jahrg.; *Schücking*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901, Suppl., S. 218.
[7] Vgl. *Göthlin*, Skand. Arch. f. Physiol. 1901, Bd. 12.

Calcium geknüpft. *Ringer*[1] hat dargetan, daß neben Kochsalz in der Speisungsflüssigkeit Calciumchlorid und Kaliumchlorid enthalten sein müssen, um die bestmögliche Leistung des Herzens zu erreichen. Calcium allein neben einer zur Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes genügenden Kochsalzmenge bewirkt am Kalt- und Warmblüterherzen Zunahme der Contractionsgröße durch energischere Systole und Tonussteigerung; allmählich aber wird die Diastole unvollkommen und die Leistung des Herzschlages dadurch verringert (*Langendorff* u. *Hueck*[2]); endlich kommt es nach größeren Gaben wie nach Digitaliskörpern zum systolischen Stillstand. Kalium dagegen, allein der Kochsalzlösung zugesetzt, verlangsamt den Herzschlag, setzt den Tonus herab und führt endlich zum diastolischen Stillstand[3]. Calcium und Kalium wirken also einander entgegengesetzt und kompensieren einander (*Ringer, Groß, R. Boehm*[4]).

Calciumsalze.

Kaliumsalze.

Am Froschherzen zeigen die einzelnen Teile eine verschiedene Empfindlichkeit den beiden genannten Ionen gegenüber, indem Kalisalze die normale Reizerzeugung im Sinus anregen, die tertiären Ventrikelcentren dagegen lähmen, während die Kalksalze erregend auf letztere wirken[5].

Der normale Ablauf der pharmakodynamischen Wirkungen aller herzwirksamen Substanzen am isolierten Herzen hat das physiologische Gleichgewicht der Elektrolytionen in der Ernährungsflüssigkeit zur Voraussetzung. Abweichungen von diesem Gleichgewicht verändern die Reaktionsfähigkeit der Angriffspunkte am Herzen, so daß durch Überwiegen des einen oder anderen Elektrolyten die Wirkung von Giften mannigfach verändert wird. Durch Kalküberschuß z. B. kann die Empfindlichkeit der sympathischen Herzapparate für Pharmaka gesteigert, die der vagalen herabgesetzt werden. Auch die Wirkung der Digitaliskörper ist an die Gegenwart von Kalkionen im Herzen bzw. in der Speisungsflüssigkeit geknüpft und hängt in quantitativer Beziehung vom jeweiligen Kalkgehalt ab. *Loewi*[6] sieht deshalb die Ursache der Strophanthinwirkungen in einer Sensibilisierung des Herzens für Calcium. Jedenfalls wird die bei Kalkarmut eintretende Schädigung des Herzschlages durch Strophanthin wie durch Ca-Zufuhr behoben. Calcium und Strophanthin wirken also synergisch, wie anderseits das Kalium, der Antagonist des Calciums, auch ein Antagonist des Strophanthins ist (*v. Konschegg*[7]).

Pharmakologische Beeinflussung der Gefäße.

Auch die Gefäße sind, wie das Herz, doppelt innerviert: durch Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren. Ihr gemeinsames Spiel sorgt für die auf S. 253 ff. besprochenen Kompensationen am Kreislauf, durch welche die Blutversorgung der lebenswichtigen Organe sichergestellt

Gefäßinnervation.

Sie beherrscht die Blutverteilung.

[1] *Ringer*, Journ. of Physiology 1887, Bd. 8; ebenda 1895, Bd. 18, S. 425.

[2] *Langendorff* u. *Hueck*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 96; *Groß*, ebenda 1903, Bd. 99, S. 264.

[3] Über die Kreislaufwirkung der Kalisalze vgl. auch S. 32.

[4] *Ringer*, a. a. O.; *Groß, Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99; *R. Boehm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75, S. 230. Analoge Resultate hatten *Sakei*, Zeitschr. f. Biologie 1914, Bd. 64, S. 1 u. S. 505 und *K. B. Hofmann*, ebenda 1916, Bd. 66, S. 293, sowie *Arima, Pflügers* Arch. 1914, Bd. 157.

[5] *R. Kolm* u. *E. Pick*, *Pflügers* Arch. 1920, Bd. 185, S. 235.

[6] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 131 und 1918, Bd. 83, S. 366.

[7] *v. Konschegg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 251; v. *Weizsäcker*, ebenda 1917, Bd. 80, S. 247.

wird. Durch Vermittlung der vasomotorischen Centren kommt bei Erweiterung eines Gefäßgebietes die regulatorische Verengerung anderer zu stande, und ebenso wird die Gefäßverengerung des einen Gebietes durch Erweiterung anderer kompensiert, so daß die Blutfülle der Organe je nach ihrem wechselnden Bedürfnis in hohem Grade schwanken kann, ohne daß sich die Veränderung der Druckverhältnisse auf den Gesamtkreislauf erstreckt. Wie bei diesen physiologischen Änderungen der Blutverteilung, erfolgt auch bei zahlreichen Giftwirkungen ein Ausgleich durch Balancierung, so daß sich nur die Blutverteilung ändert, der Druck in der Aorta aber unverändert bleibt.

Zusammenwirken der Gefäßnerven. Für diese Anpassungen des Gefäßsystems sorgen wahrscheinlich sowohl die Vasoconstrictoren als die Vasodilatatoren. Ihr einheitliches Zusammenwirken dürfte durch den Mechanismus einer wechselseitigen intracentralen Hemmung gesichert sein, so daß z. B. das Nachlassen des Tonus im Vasoconstrictorencentrum automatisch zu einer Erregung der Vasodilatatoren führt. Die beiden Apparate arbeiten also in der Norm wohl nie gegeneinander, sondern immer miteinander.

Ihre verschiedenen Angriffspunkte im Centrum Infolge der doppelten Innervation kann eine Veränderung der Gefäßweite, z. B. die Erschlaffung eines bestimmten Gefäßgebietes, auf doppeltem Wege zu stande kommen: Durch Lähmung der Vasoconstrictoren oder durch Erregung der Vasodilatatoren. Beide Wirkungen können aber wiederum sowohl im Centralnervensystem als auch an den Endapparaten angreifen.

und in der Peripherie. In den Gefäßwänden sind auch noch periphere Gefäßnervencentren vorhanden, deren direkte Beeinflussung durch Gifte sich von der Einwirkung auf die Endapparate nicht auseinanderhalten läßt. Die Existenz von peripheren Gefäßnervencentren[1] wird dadurch erwiesen, daß die Gefäßgebiete auch nach ihrer Abtrennung vom Centralnervensystem, z. B. nach Durchschneidung der Gefäßnerven nicht maximal weit bleiben, sondern allmählich ihre Reaktionsfähigkeit wieder erlangen. Die Bedeutung dieses peripheren Gefäßtonus geht am besten aus Versuchen von *Ewald* und *Goltz* hervor: nach Exstirpation des Dorsal- und Lendenmarks und nach Durchschneidung des Ischiadicus am Hunde stellte sich in ihren Versuchen an der hinteren Extremität ein von allen centralen Einflüssen unabhängiger Gefäßtonus wieder her. Auch die Darmgefäße gewinnen nach Splanchnicusdurchschneidung ihren Tonus von peripheren Apparaten aus wieder und der Blutdruck stellt sich wieder her.

Schließlich sind Veränderungen der Gefäßweite in letzter Instanz auch von dem Zustand der Gefäßmuskulatur abhängig. Doch ist es kaum möglich, die Giftwirkungen auf nervöse Endapparate in der Gefäßwand mit Sicherheit von den Wirkungen auf die Gefäßmuskulatur zu trennen.

Regionäre und allgemeine Gefäßveränderungen. Alle diese Veränderungen der Gefäßweite können nur ein Gefäßgebiet isoliert betreffen oder auch gleichzeitig eine Reihe von Gefäßprovinzen. Dabei können die centralen Wirkungen auf die Gefäßinnervation und die peripheren Veränderungen in der Gefäßwand unter dem Einfluß ein und desselben Giftes gleich oder auch entgegen-

[1] Über Gefäßinnervation vgl. *L. R. Müller* und *Glaser*, Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1913, Bd. 46, S. 325.

gesetzt gerichtet sein, so daß z. B. eine periphere Gefäßerweiterung in der Niere neben central bedingten Gefäßverengerungen in anderen Gebieten vorkommt. So ist es verständlich, daß die Blutverteilung durch Gifte in der mannigfaltigsten Weise verändert wird. Wenn dabei der Aortendruck in der Regel unverändert bleibt, so ist dies die Folge der erörterten Anpassungen des Kreislaufes. Für dieses Anpassungsvermögen ist das Verhalten der Darmgefäße und der Leber- und Milzgefäße von entscheidender Bedeutung. Dieselben können aus ihrem großen Fassungsraume genügend Blut zur Füllung anderer Gefäßgebiete hergeben und anderseits vermögen sie infolge ihrer großen Dehnbarkeit das aus anderen Gebieten verdrängte Blut zum Ausgleich anderweitiger Verengungen der Aortenbahn leicht in sich aufzunehmen.

Ihr Ausgleich in den Anfangsstadien.

Nur eine detaillierte Untersuchung der einzelnen Gefäßgebiete, z. B. durch Plethysmographie, vermag diese Änderungen der Blutverteilung aufzudecken, solange sie in den Anfangsstadien durch die gegenseitige Balance der Gefäßgebiete in ihrer Wirkung auf den Aortendruck kompensiert sind. Erst weitgehende Gefäßwirkungen werden durch Veränderung des Aortendruckes manifest.

Durch Reizung des N. splanchnicus vermochte *Mall*[1] 27% der gesamten, von einem Hunde beherbergten Blutmenge aus dem Pfortaderkreislauf in die anderen Gebiete „umzuschalten". Der Splanchnicus verengt dabei nicht bloß die Arterien, sondern auch die Venen des Pfortaderkreislaufes[2].

Der Splanchnicus fungiert also als Regulator der Ausgleichsvorgänge. Deshalb bleibt der Bruttoblutdruck in der Aorta normal, selbst wenn z. B. die Hautgefäße durch Antipyrin auch noch so mächtig erweitert werden. Aber nur solange die vasomotorische Innervation noch das Pfortadergebiet beherrscht, kann der Gesamtquerschnitt der Aortenbahn konstant gehalten werden. Eine erhebliche Erweiterung der Darm- und Lebergefäße selbst kann nicht ausbalanciert werden. Greifen also gefäßlähmende Gifte, wie gewisse Bakterientoxine, gerade an den Centren der Eingeweidegefäße an, so muß das Anpassungsvermögen des Kreislaufes alsbald versagen und der Aortendruck sinken.

Der Splanchnicus als Regulator.

Eine Verengerung der Darmgefäße drängt das Blut mechanisch und reflektorisch in andere Gefäßgebiete hinein. Beobachtet man z. B. in den Hautmuskelgefäßen Erweiterung, während eine gleichzeitige Verengung der Splanchnicusgefäße besteht, so kann es zweifelhaft sein, ob es sich um eine direkte Wirkung auf die erweiterten Gebiete handelt oder nur um eine Verdrängung des Blutes aus den Eingeweidegefäßen. Diese Frage wird z. B. für die Anfangsstadien der Alkohol- und Ätherwirkung sowie bei der Hautgefäßerweiterung in der Atropinvergiftung zu erörtern sein.

Quantitativ kann die Bedeutung der einzelnen Gefäßgebiete bei den verschiedenen Tierarten eine verschiedene sein. Speziell die Hautgefäße sind beim Menschen und bei den Versuchstieren schwer miteinander zu vergleichen. Beim Menschen spielt die Haut als Organ für die Wärmeabgabe eine ganz andere Rolle als das Fell bei den Versuchstieren, und die Hautgefäße sind dementsprechend mächtiger entwickelt. Dazu kommt das verschiedene Verhältnis von Rumpf und Extremitäten beim Menschen und den kleinen Versuchstieren. Anderseits wird die Rolle der Splanchnicusgefäße für die Blutverteilung auch von der Länge des Darmkanals abhängig sein. Dementsprechend sinkt der Blutdruck nach Splanchnicusdurchschneidung beim Hunde nicht so stark als beim Kaninchen.

Bedeutung der verschiedenen Gefäßgebiete.

[1] *Mall, Dubois'* Arch. 1892, S. 409.

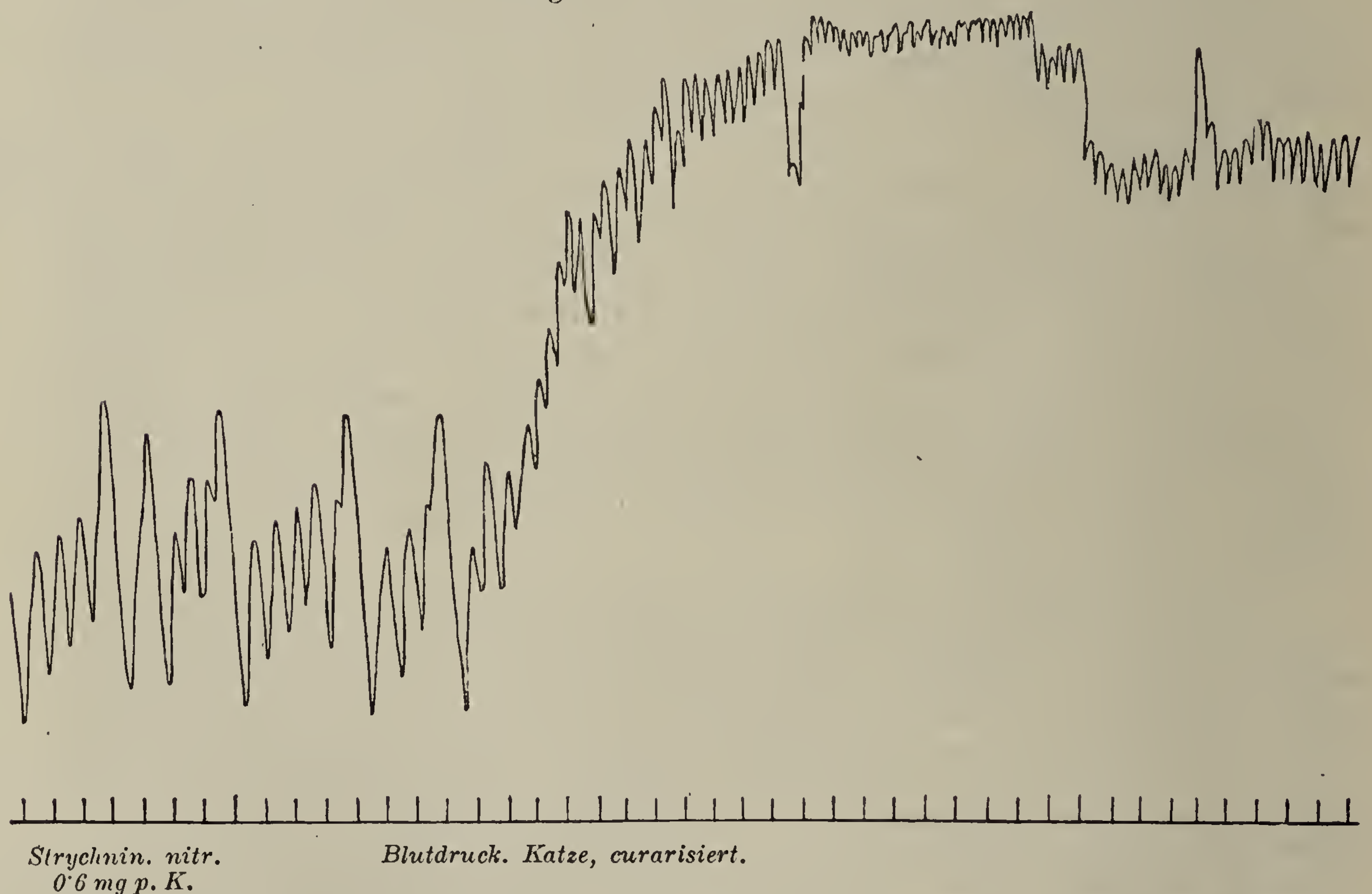
[2] Vgl. *Schmid, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 126, S. 165, sowie Habilitationsschrift Breslau 1907.

Arzneiwirkungen auf die Blutverteilung. Infolge der geschilderten Kompensationen am Kreislauf haben wir für die Anfangswirkungen der Arzneimittel immer nur eine Verschiebung der Blutverteilung ohne Änderung des allgemeinen Blutdruckes zu erwarten; erst wenn eine Giftwirkung die Regulationen überwunden hat, werden die Kreislaufverhältnisse im ganzen Organismus in Mitleidenschaft gezogen und der Carotisdruck verändert.

Central gefäßverengernde Mittel.

Strychnin. Der Erregungszustand der Vasoconstrictorencentren wird durch Strychnin in gleicher Weise gesteigert, wie die Reflexapparate des Rückenmarks für die Muskelbewegung übererregbar werden. Bei der maximalen Ausprägung der Strychninwirkung entsteht deshalb gleichzeitig mit dem Ausbrechen des Tetanus der quergestreiften Muskulatur auch ein Tetanus der Gefäßmuskeln, durch den der Aortendruck mächtig emporgetrieben wird. Der Gefäßkrampf ist jedoch unabhängig von den Muskelkrämpfen, da er auch am curarisierten Tier nicht ausbleibt (vgl. Fig. 41). Gleichzeitig mit den Gefäßnervenursprüngen wird auch das Vaguscentrum erregt (*S. Mayer*[1]).

Fig. 41.



Strychnin. nitr. 0·6 mg p. K. *Blutdruck. Katze, curarisiert.*

Nach Halsmarkdurchschneidung fällt die Blutdrucksteigerung durch Strychnin sehr viel schwächer aus; dennoch fehlt sie besonders an jungen Tieren nicht ganz, und das Strychnin kann geradezu — gleichsam als ein Reagens auf Gefäßnervencentren — dazu verwendet werden, auch noch nach Abtrennung des Gefäßsystems von dem Hauptcentrum im verlängerten Mark die Existenz von akzessorischen Apparaten im Rückenmarke nachzuweisen (*Schlesinger*[2]). Auf das Herz wirkt Strychnin erst in Gaben lähmend ein, die weit höher liegen als die krampfmachenden[3].

[1] *S. Mayer,* Wiener Sitzungsber. d. Akad. 1871, Bd. 54, II. Abt.
[2] *Schlesinger,* Wiener med. Jahrb. 1873.
[3] Vgl. *Igersheimer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 73.

An der Gefäßverengerung nach Strychnin sind keineswegs alle Gefäßgebiete gleichmäßig beteiligt, vielmehr werden im wesentlichen nur die Gefäße des Splanchnicusgebietes verengert. Dies lehrt schon die einfache Inspektion der bloßgelegten Därme (*S. Mayer,* a. a. O.). Plethysmographisch läßt sich die Volumabnahme, z. B. an der Niere, feststellen, während die Gefäße der Körperperipherie weiter werden (*Wertheimer* und *Delezenne*[1]). Die Hirngefäße zeigen eine gleichsinnige Erweiterung[2]. *Veränderung der Blutverteilung.*

Die Wirkung des Coffeins auf die Gefäßnervenursprünge ist der des Strychnins analog[3], wie ja große Gaben Coffein auch strychninartige Muskelkrämpfe von den Reflexcentren aus hervorrufen. Dennoch führt die gesteigerte Erregbarkeit der vasomotorischen Centren nach Coffein niemals zu einer bedeutenden Blutdrucksteigerung, weil die Coffeinwirkung auf die Centren durch gleichzeitige periphere Erweiterung wichtiger Gefäßgebiete[4] und durch eine alsbald einsetzende Verschlechterung der Pulsvolumina des Herzens kompliziert wird. Im Tierexperimente läßt sich zeigen, daß gerade mittlere Dosen von Coffein den Blutdruck steigern. Bei einer weiteren Vergrößerung der Gabe nimmt der arterielle Druck aber nicht weiter zu. Sehr große Gaben sowie die direkte rasche Injektion ins Blut erzeugen sogar Druckabfall. Dies rührt von einer Verminderung der Herzleistung her, welche Coffein in größeren Gaben zweifellos nach sich zieht (vgl. S. 373). ***Coffein.***

Neben seiner centralen Gefäßwirkung hat das Coffein auch eine periphere. Diese Wirkung auf die Gefäßwände wichtiger Gebiete ist aber der centralen entgegengesetzt gerichtet: das Coffein erweitert vom peripheren Angriffspunkte aus die Gefäße der Niere und des Gehirns, je nach der Dosierung auch diejenigen anderer Gefäßgebiete. Den Dimethylxanthinen (Theobromin und Theophyllin) kommt diese gefäßerweiternde Wirkung des Coffeins gleichfalls zu (s. später S. 322). Die Erregung der Vasoconstrictorencentren ist dagegen bei diesen dem Coffein sonst chemisch und pharmakologisch nahestehenden Substanzen in weit geringerem Grade ausgesprochen.

Ferner wirken der Campher, das Pikrotoxin und andere medulläre Krampfgifte erregend auf die Vasoconstrictorencentren ein. Krampfmachende Gaben steigern den Blutdruck, d. h. die Verengerung der Eingeweidegefäße überwindet bei toxischer Wirkung die Regulationen, die einer Änderung des Druckes entgegenstehen[5]. Die Blutverteilung ist dabei analog der nach Strychnin und Coffein. Daß der Campher bei Lähmungszuständen den Erregungszustand der Vasomotoren günstig zu beeinflussen und dadurch Blutverteilung und Blutdruck der Norm wieder zu nähern vermag, dafür sprechen Versuche an chloralisierten Tieren, an denen man die für den Erstickungsreiz ***Campher.***

---

[1] *Wertheimer* u. *Delezenne,* C. R. Soc. de Biol. 1897, S. 633.
[2] Vgl. *Roy* u. *Sherrington,* Journ. of Physiology 1890, Bd. 11, S. 85.
[3] Für den Blutdruck am Frosch vgl. *Golowinski, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 160, S. 283. Die Erregung der Vasomotorencentren ist für das Splanchnicusgebiet neuerdings durch *Fröhlich* u. *Morita,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 277, für das Hautmuskelgebiet durch *A. Schmidt,* ebenda 1919 (im Erscheinen begriffen) nachgewiesen.
[4] *Sollmann* u. *Pilcher,* Journal of Pharmacol. and exp. Therap. 1911, Bd. 3, S. 19 (daselbst auch Literatur).
[5] Vgl. für den Campher *Wiedemann,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 6, S. 216.

und für die reflektorische Wirkung sensibler Reizungen bereits unzugänglich gewordenen Centren unter günstigen Umständen für diese Einflüsse wieder erregbar werden sah (*Alexander-Lewin*[1]). Gleichzeitig mit der Gefäßverengerung im Körperinnern werden die Hautgefäße erweitert.

Alkohol. Sehr mannigfaltig sind die Wirkungen des Alkohols auf die Gefäßweite der verschiedenen Gebiete. An den Hautgefäßen ruft er schon in kleinen Gaben Erweiterung hervor. Gleichzeitig scheint er aber in den Anfangsstadien seiner Wirkung die Eingeweidegefäße zu verengern. Es ist wahrscheinlich, daß die Erweiterung des Hautgebietes nicht nur indirekt, d. h. passiv oder reflektorisch, von der Verengung der Innengebiete abhängt. Ähnlich wie viele andere, ihm pharmakologisch nahestehende Substanzen vermag der Alkohol vielmehr den centralen Vasoconstrictorentonus gerade der Hautgefäße leicht zu vermindern. Die gleichzeitige Verengung der Eingeweidegefäße durch kleine Alkoholgaben ist zum Teil peripher, nach *Dixons*[2] Untersuchungen aber auch zum Teil central bedingt. Infolge der gegensinnigen Beeinflussung der verschiedenen Gefäßgebiete ist nach kleinen Alkoholgaben nur eine Änderung der Blutverteilung, aber keine wesentliche Blutdruckänderung zu erwarten. Nach intravenöser Injektion richtig bemessener Gaben kann die Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiete aber stark genug sein, um den Carotisdruck ansteigen zu machen (*Haskovec, Kochmann, Dixon*[2]). Bei weitergehender Vergiftung wirkt der Alkohol nicht bloß auf die Hautgefäße, sondern auf alle Gefäßgebiete erweiternd. Da dann auch das Splanchnicusgebiet mit ergriffen wird, so sinkt der Blutdruck.

Äther. Nach Untersuchungen von *Derouaux*[3] beeinflußt der Äther die Blutverteilung in ähnlichem Sinne wie der Alkohol. Nach subcutaner Injektion am Hunde ist eine geringe Blutdrucksteigerung nachweisbar, weit deutlicher ist sie nach intravenöser Injektion passend gewählter Gaben. Die Gefäße der Eingeweide werden nach Ausweis der plethysmographischen Kurven während der Blutdruckerhöhung verengt, die peripheren Gefäßgebiete erweitert. Übrigens erklären auch schon die reflektorischen Wirkungen des Ätherreizes die anfängliche Blutdrucksteigerung in der Äthernarkose und die auf S. 286 erwähnte indirekte Verbesserung der Herztätigkeit nach subcutaner Ätherinjektion.

Gleichzeitige Gefäßverengung und -erweiterung. Das Verhalten der Haut- und Eingeweidegefäße in den Anfangsstadien der Alkohol- und Ätherwirkung bietet ein Beispiel für die quantitativen Unterschiede, welche die verschiedenen Gefäßnervencentren in ihrer Reaktion gegen die gleichen toxischen Einflüsse vielfach aufweisen: die Hautgefäße unterliegen dem erweiternden Einfluß der Narkotica leicht, die Splanchnicusgefäße aber erst nach weit größeren Gaben. Diese besondere Empfindlichkeit der Hautgefäße dem erweiternden Einfluß centrallähmender Gifte gegenüber ist am stärksten

---

[1] *Alexander-Lewin,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 226.

[2] *Haskovec,* Arch. de médecine expérim. 1901, Bd. 13, S. 539; *Kochmann,* Arch. internat. de Pharmacodynamie 1905, Bd. 15, S. 443. sowie *Dixon,* Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35, S. 346.

[3] *Derouaux,* Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1909, Bd. 19, S. 63.

ausgeprägt an den Gefäßen des Gesichtes. Erst nach größeren Gaben erweitern sich auch die übrigen Hautgefäße und zuletzt auch die anderer Gebiete. Hierher gehört die Gesichtsröte in der Äther- und im Beginne der Chloroformnarkose, nach Genuß bukettreicher Weine (Önanthäther) sowie auch bei manchen Personen nach Morphin. Am ausgeprägtesten ist sie nach Amylnitrit.

In besonders elektiver Weise, d. h. ohne daß bei einer Steigerung der Gabe auch andere Gebiete an der Gefäßerweiterung teilnehmen, rufen die Antipyretica und das Atropin Hautröte hervor. Man könnte geneigt sein, diese Wirkung bei den Antipyreticis als eine Lähmung der Vasoconstrictoren, bei dem im allgemeinen central erregenden Atropin dagegen als Reizung der Vasodilatatoren zu betrachten. Mit Sicherheit lassen sich diese beiden möglichen Angriffspunkte aber nicht auseinanderhalten, und vielleicht werden die beiden Apparate, wie sie physiologisch gleichzeitig in Aktion treten, auch durch Gifte im Sinne ihres Zusammenwirkens beeinflußt.

Central gefäßerweiternde Mittel.

In großen Gaben führen die Narkotica der Alkoholgruppe, insbesondere das Chloroform und Chloralhydrat, aber auch zahlreiche Alkaloide, z. B. Morphin in vergiftenden Dosen, zu einer allmählichen Abnahme der Erregbarkeit und schließlich zu allgemeiner Lähmung der Vasomotoren. Der Puls wird weich. Der Blutdruck sinkt staffelförmig ab. Das gleiche gilt für zahlreiche andere centrallähmende Gifte, namentlich für Bakterientoxine, z. B. die Diphtheriegifte; dagegen beruht die Kreislaufsschädigung durch toxische Gaben von Veronal nach den Untersuchungen von *Jacobj* und *Römer*[1] weniger auf Lähmung der Gefäßnervencentren als auf einer peripher in den Gefäßwandungen angreifenden Erschlaffung der Gefäße. ***Narkotica.***

Das am stärksten gefäßerweiternde Arzneimittel ist das Amylnitrit (Salpetrigsäure-Amylester, Amylium nitrosum). Es ist eine leicht flüchtige, hellgelbe Flüssigkeit von eigentümlichem, obstartigem Geruch, in Wasser kaum löslich. Durch die Einatmung der Dämpfe entsteht schon bei Anwendung von 2—5 Tropfen nach wenigen Augenblicken Rötung und lebhaftes Wärmegefühl im Gesicht, Klopfen der Carotiden und Beschleunigung des Herzschlages. Gleichzeitig wird der Kopf „schwer", und es entsteht eine rauschartige Empfindung. Vom Gesichte breitet sich die flammende Röte über Hals- und Brusthaut aus. Tiefer als bis zur Lendengegend pflegen sich aber Hautröte und Wärmegefühl nicht zu erstrecken. Nach wenigen Minuten geht die Wirkung kleiner Mengen wieder vorüber. ***Amylnitrit.*** *Gefäßerscheinungen bei der Einatmung.*

Über den diffus geröteten Hautstellen zeigt ein gut isoliertes Thermometer eine Zunahme der Wärmestrahlung an (*Arntz*[2]), thermoelektrische Messungen ergeben eine Zunahme der Hauttemperatur des Kopfes fast um 3° (*Lahnstein*[3]). *Erwärmung der Haut.*

[1] *Jacobj* u. *Römer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 260; *Jacobj* ebenda S. 296; *Römer*, ebenda S. 241.
[2] *Arntz, Pflügers* Arch. 1883, Bd. 31, S. 351 (auf S. 539 der Arbeit).
[3] *Lahnstein*, Diss. Würzburg 1886.

Lokalisation der Gefäß-erweiterung. Der Versuch am Menschen zeigt, daß sich die Gefäßerweiterung nach kleinen Gaben auf die Haut des Kopfes und Rumpfes und auf die Gehirngefäße beschränkt. Daneben werden wahrscheinlich auch die Kranzgefäße des Herzens schon durch kleine Gaben betroffen! Im Tierexperimente läßt sich die Gefäßerweiterung besonders gut am Kaninchenohr demonstrieren, insbesondere an tracheotomierten Tieren, bei denen die störenden Reflexe der reizenden Dämpfe von der Nasenschleimhaut aus wegfallen. Die Beteiligung der Gehirngefäße läßt sich durch die Inspektion des Gehirns der Pia trepanierter Tiere sowie durch die Messung der aus den Gehirnvenen abfließenden Blutmenge dartun (*Gärtner* und *Wagner, Schüller, Schramm, Hürthle*[1]). Am Menschen beobachtete *Mosso*[2] die Volumzunahme des Gehirnes in einem Falle von Schädeldefekt. Gleichzeitig wurden plethysmographische Kurven von Vorderarm und Fuß aufgenommen; etwas später als der vermehrte Blutzufluß zum Gehirn trat die Gefäßerweiterung am Vorderarm ein, während das Volum des Fußes während der Amylnitritwirkung unter der Norm blieb.

Verhalten des Pulses. Der Radialispuls wird während der Amylnitritwirkung höher und weicher, die Pulsfrequenz steigt dabei schon nach wenigen Atemzügen etwa von 75 auf 98 in der Minute. Der Blutdruckversuch am Tiere zeigt ebenfalls Blutdrucksenkung und Steigerung der Pulsfrequenz.

Gefäß-erweiterung ist central, Die Gefäßerweiterung durch Amylnitrit entsteht zunächst vom Centrum aus. Dies erweisen Versuche von *Filehne*[3], der Kaninchen Amylnitrit einatmen ließ, abwechselnd bei erhaltener Blutcirculation in Gehirn und Medulla und während temporärer Unterbrechung des Gehirnkreislaufs durch Zuklemmen der Carotides internae und der Arteriae subclaviae. Wenn die Hirngefäße abgeklemmt waren, blieb die Gefäßerweiterung am Kaninchenohre bei der Einatmung aus, obgleich die Ohrgefäße doch von gifthaltigem Blute gespeist wurden. In einer anderen Versuchsreihe dagegen, bei erhaltener Circulation und Giftzufuhr zum Centrum, trat die Gefäßerweiterung am Kaninchenohr auch dann ein, wenn die Ohrgefäße selbst gar nicht von amylnitrithaltigem Blute erfüllt waren, sondern wenn sie von außen her mit giftfreiem Blute gespeist wurden.

Bei der gleichen Versuchsanordnung fanden *Sollmann* u. *Pilcher*[4], daß die Milz- und Nierengefäße vom Centrum aus keineswegs erweitert, sondern eher verengt werden. Danach scheint der centrale Tonusnachlaß durch Amylnitrit und die ihm verwandten Substanzen nur elektiv auf bestimmte Gefäßgebiete beschränkt zu sein. Zu diesen gehört nach den Ergebnissen von *Morawitz* u. *Zahn*[5] auch das Gefäßgebiet des Herzens.

bei Einwirkung größerer Mengen auch peripher bedingt. Bei der Einwirkung größerer Mengen setzt Amylnitrit aber auch den peripheren, vom Centralnervensystem unabhängigen Tonus der Gefäße hinab. Therapeutisch ist diese periphere Gefäßerweiterung

[1] *Gärtner* und *Wagner,* Wiener med. Wochenschr. 1887; *Schüller,* Berl. klin. Wochenschr. 1874; *Schramm,* Diss. Straßburg 1874; vgl. auch *Hürthle, Pflügers* Arch. 1889, Bd. 44, S. 561.

[2] *Mosso,* Der Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881; Die Temperatur des Gehirns. Leipzig 1894.

[3] *Filehne, Dubois'* Arch. f. Physiol. 1879, S. 386, vgl. auch derselbe, *Pflügers* Arch. 1874, Bd. 9, S. 470.

[4] *Sollmann* u. *Pilcher*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 1915, Bd. 6, S. 323.

[5] *Morawitz* u. *Zahn*, D. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 365.

durch Amylnitrit vielleicht noch von größerer Bedeutung. Sie wird dadurch erwiesen, daß der Blutdruck bei Amylnitriteinatmung auch dann sinkt, wenn man vorher durch Halsmarkdurchschneidung oder durch Unterbindung aller Gehirnarterien das vasomotorische Hauptcentrum ausgeschaltet hat (*Lauder-Brunton, S. Mayer* und *Friedrich*[1]).

Daß die Gefäßerweiterung in diesem Falle in der Gefäßwand selbst und nicht etwa an untergeordneten Rückenmarkscentren angreift, geht aus Durchblutungsversuchen an isolierten Organen (*Marshall*[2]) und aus Versuchen an isolierten Gefäßstreifen (*Pal, Cow*[3]) hervor. Damit stimmt überein, daß bei hirnwärts gerichteter Injektion in die Carotis (*Biedl* und *Reiner*[4]) das getroffene Gefäßgebiet nur isoliert erweitert wird.

Neuerdings haben *Lichtwitz* und *Hirsch*[5] auch an dem völlig entnervten Kaninchenohre prompte Amylnitritwirkung nach ungiftigen Gaben beobachtet. Somit scheinen gerade an den Hautgefäßen auch schon kleine Gaben vom peripheren Angriffspunkt aus wirksam zu sein.

Sekundäre Blutdruckerniedrigung.

In toxischen Gaben der Wirkung kommt es zu starker Erniedrigung des Blutdruckes, der frequente Puls wird schlecht; dies ist aber nicht auf eine Verminderung der Herzleistung zu beziehen, da das isolierte Herz erst durch sehr große Dosen von Amylnitrit geschädigt wird (*Bock, Lauder-Brunton, Mayer* und *Friedrich*[6]). Die Blutdrucksenkung und Verschlechterung des Pulses nach toxischen Gaben sind also nur Folgen der in allen Gebieten auftretenden Gefäßlähmung.

Pulsbeschleunigung

Auch die Pulsbeschleunigung nach Amylnitrit ist sekundär. Sie entsteht durch Verminderung des centralen Vagustonus. Nach vorheriger Durchschneidung der Vagi am Halse bleibt die Vermehrung des Herzschlages dementsprechend aus. Das Amylnitrit scheint das Vaguscentrum aber nicht direkt zu beeinflussen, die Pulsbeschleunigung verschwindet vielmehr nach den Versuchen *Filehnes*[7], wenn der Blutdruck während der Amylnitritwirkung durch temporäre Abklemmung der Bauchaorta wieder zur normalen Höhe gesteigert wird. Sie ist also nur eine Folge der Blutdrucksenkung.

gleicht die Gefäßerweiterung für den Blutdruck aus.

Bei erhaltenen Herznerven steigt die Pulsfrequenz ganz allgemein mit der Abnahme des allgemeinen Blutdruckes. Die Bedeutung dieser Regulationseinrichtung läßt sich gerade beim Amylnitrit gut demonstrieren, wenn man das Verhalten des Blutdruckes bei Hund und Kaninchen vergleicht. Beim Hunde sinkt der Blutdruck durch Amylnitrit viel weniger, weil zugleich mit der Gefäßerweiterung eine starke Pulsbeschleunigung auftritt; beim Kaninchen dagegen, dessen Vagustonus von vornherein gering ist, wird der Puls nur wenig rascher, und der Blutdruck sinkt weit stärker (*Lauder-Brunton*[8]). Beim Menschen steigt die Pulsfrequenz schon nach kleinsten Mengen beträchtlich.

Toxische Wirkungen.

Bei fortgesetzter Einatmung von Amylnitrit stellen sich toxische Wirkungen ein. Übelkeit und Erbrechen werden mitunter schon nach kleineren Mengen beobachtet. Schwere Störungen, Ohnmacht und Kollaps nach großen Gaben erklären sich durch die allgemeine Gefäßlähmung. Schwere Vergiftungen sind am Menschen nur sehr selten beobachtet, da die Wirkung bei der Inhalation nach dem Aussetzen rasch abklingt, das Amylnitrit vom Magen aus aber offenbar nur langsam resorbiert

---

[1] *Lauder-Brunton*, Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1869, Bd. 21, S. 285; *S. Mayer* u. *Friedrich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 5, S. 55.

[2] *Marshall*, Journ. of Physiol. 1897, Bd. 22, S. 1.

[3] *Pal*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1; *Cow*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 125.

[4] *Biedl* u. *Reiner*, *Pflügers* Arch. 1900, Bd. 79, S. 158.

[5] *Lichtwitz* u. *Hirsch*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 99, S. 125.

[6] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 157; vgl. auch *Lauder-Brunton* und *Mayer* u. *Friedrich*, a. a. O.

[7] *Filehne*, a. a. O., *Dubois'* Arch. 1879.

[8] *Lauder-Brunton*, Journ. of Anatom. and Physiol. 1850.

wird, so daß auch Vergiftungen mit 3 *g*, ja mit 12 *g* per os mit Erholung endigten (*Rösen*[1]). Im Tierexperimente führt länger dauernde Zufuhr größerer Amylnitritmengen zu Krämpfen sowie zu der für alle Verbindungen der salpetrigen Säure charakteristischen Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin (*Gamgee, Giacosa*[2]).

Analoge Wirkung anderer Nitritverbindungen.

Die Gefäßwirkung des Amylnitrits ist eine Nitritwirkung. Zwar wirken auch andere Amylester gefäßerweiternd, z. B. Amylchlorid, das nach *Hay*[3] auch therapeutisch in ähnlichen Zuständen wie das Amylnitrit brauchbar ist. Auch der Äthylalkohol und andere Narkotica der gleichen Gruppe sind in ähnlicher Weise wirksam. Die für Amylnitrit charakteristische Gefäßerweiterung durch kleinste Gaben sowie die Methämoglobinbildung nach großen hängt aber von der salpetrigen Säure ab, denn auch die salpetrigsauren Salze, wie das Natrium nitrosum (Natriumnitrit), rufen die gleichen Erscheinungen am Gefäßsystem — Gesichtsröte und Wärmegefühl, Pulsbeschleunigung und Pulsieren der großen Gefäße — in ausgesprochenem Maße hervor (*Hay*, a. a. O.).

Peripher gefäßverengernde Mittel.

Die Einwirkung von Giften auf die Gefäßwände kann sich auf die nervösen Apparate in der Gefäßwand oder auf die contractile Substanz selbst beziehen. Aber wir besitzen keinerlei Methoden, um diese beiden möglichen Angriffspunkte peripherer Gefäßverengerung oder -erweiterung voneinander zu unterscheiden.

Adrenalin.

Erregend auf den Tonus aller Gefäßwände wirken Adrenalin und Cocain sowie die Digitalissubstanzen.

Oliver und *Schäfer*, sowie gleichzeitig auch *Czybulski* und *Symonovicz*, haben im Jahre 1895 entdeckt, daß Extrakte der Nebenniere bei intravenöser Injektion mächtig blutdrucksteigernd wirken.

Konstitution und Synthese des Adrenalins.

Schon im unmittelbaren Anschluß an die Entdeckung von *Oliver* und *Schäfer*[4] hat *Moore* festgestellt, daß die wirksame Substanz sich im Marke der Nebennieren findet und mit einem Chromogen identisch ist, dessen auffallende Farbenreaktionen — Grünfärbung mit Eisenchlorid, auf Alkalizusatz sowie mit Jod oder Chlorwasser Rosacarminfärbung — schon 1856 von *Vulpian* beschrieben waren. Diese Reaktionen erinnerten an das Brenzcatechin, und in der Tat konnte *v. Fürth*[5] aus dem Chromogen eine Verbindung erhalten, deren Verhalten mit dem Brenzcatechin übereinstimmte. Das 1901 von *Takamine* zuerst krystallisiert erhaltene Adrenalin — auch Suprarenin, Paranephrin, Epinephrin, Epirenan u. a. genannt — hat die empirische Zusammensetzung $C_9H_{13}NO_3$ und ist eine wasserlösliche Base, die sich in alkalischer Lösung leicht zersetzt, wobei sich die Lösungen, ähnlich denen des Brenzcatechins, am Lichte rot und endlich braun färben.

Aus den Studien über die chemische Spaltung der Substanz ergab sich die Konstitution des Adrenalins als eines Brenzcatechinderivats

---

[1] *Rösen*, Zbl. f. inn. Med. 1888, Bd. 9, S. 777.

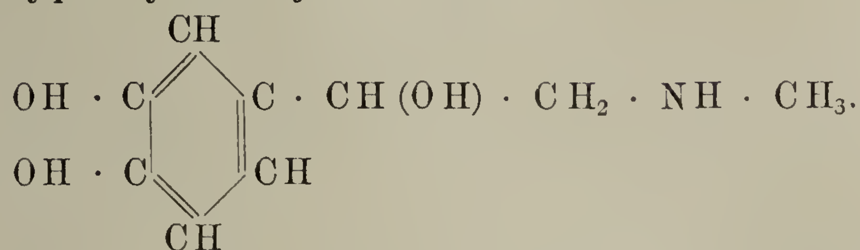
[2] *Gamgee*, Transact. Roy. Soc. Edinburgh 1868; *Giacosa*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1879, Bd. 3, S. 54.

[3] *Hay*, The Practitioner 1883.

[4] *Oliver* u. *Schäfer*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 18, S. 230.

[5] *v. Fürth*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 26, S. 15.

von relativ einfacher Zusammensetzung. Das Adrenalin ist ein Aminoalkohol : Dioxyphenyl-Methylaminäthanol



Es kann durch Reduktion aus dem Methylaminoacetobrenzcatechin erhalten werden.

Stolz[1] und *Dakin*[2] gelang die synthetische Darstellung des Adrenalins und einer Reihe verwandter Brenzcatechinderivate, die dem natürlichen Adrenalin völlig analog wirken (*Loewi* und *Hans Meyer*[3]). Das synthetische Präparat kommt unter dem Namen Suprareninum syntheticum in den Handel.

Im Sekret der Giftdrüsen einer amerikanischen Kröte (Bufo agua) hat *Abel*[4] reichliche Mengen von Adrenalin gefunden. Das natürliche Produkt der Nebennieren ist linksdrehend. Das synthetisch gewonnene Links-Adrenalin ist von gleich starker Wirksamkeit, das Rechts-Adrenalin aber 12—15mal schwächer wirksam (*Cushny, Abderhalden* und *Müller*[5]). Wie *A. Fröhlich*[6] fand, wird durch Rechts-Adrenalin der Kreislaufapparat in einen Zustand versetzt, in dem selbst sehr große (Milligramm-) Dosen von Links-Adrenalin den Blutdruck nicht ändern.

Analyse der Blutdruckwirkung.

Die Ursache der Blutdrucksteigerung ist eine in der Gefäßwand angreifende hochgradige Verengerung der kleinsten Arterien. Daneben kommt noch eine direkte, außerordentlich kräftig erregende Wirkung auf das Herz in Betracht, die bereits erörtert wurde. Daß die Gefäßverengerung peripher angreift, geht aus Versuchen hervor, in denen vorher das Halsmark durchtrennt und das Rückenmark ausgebohrt wurde oder eine vollständige Ausschaltung der vasomotorischen Centren durch die lähmende Wirkung des Chloralhydrats erreicht war; auch unter diesen Bedingungen tritt die Blutdrucksteigerung ein (*Velich, Gottlieb*[7]). Ebenso läßt sich die Verengerung der einzelnen Gefäßgebiete nachweisen, wenn man sie durch Durchschneidung der zugehörigen Nerven von dem Gefäßnervencentrum unabhängig gemacht hat (*Fr. Pick, Loewi* und *Hans Meyer*[8]). Bei der künstlichen Durchblutung überlebender Organe kommt die periphere Gefäßwirkung des Adrenalins durch Verlangsamung der Strömung, ja durch vollständigen Stillstand derselben zum Ausdruck, u. zw. auch nach vorheriger maximaler Gefäßerweiterung[9]. Der Vergleich verschiedener überlebender Organe zeigt, daß die Nieren und besonders auch die Darmgefäße durch Adrenalin stärker verengt werden als die Haut-Muskelgefäße (*Ogawa*)[10].

---

[1] *Stolz,* Ber. d. Chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 4149.

[2] *Dakin,* Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32; Proc. Physiol. Soc., S. 34.

[3] *Loewi* u. *Meyer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 213. Über die analoge Wirkung vieler aliphatischer und aromatischer Amine vgl. *G. Barger* u. *H. Dale,* The Journ. of Physiol. 1910, Bd 41.

[4] *Abel* u. *Macht,* Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1912, Bd. 3, S. 319.

[5] *Cushny,* Journ. of. Physiol. 1908. Bd. 37, S. 130; *Abderhalden* u. *Müller,* Ztschr. f. physiol. Chemie 1908, Bd. 58.

[6] *A. Fröhlich,* Zentralblatt für Physiologie 1909, Nr. 8.

[7] *Velich,* Wiener med. Blätter 1896; *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 99.

[8] *Loewi* u. *Hans Meyer,* a. a. O.; *Fr. Pick,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399.

[9] Vgl. *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 286.

[10] *Ogawa,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

Besonders instruktiv wird die direkte Wirkung auf den Tonus der Arterienwände durch Versuche an ausgeschnittenen circulären Arterienstreifen demonstriert; in körperwarmer *Ringer*scher Lösung kann man dieselben tagelang in überlebendem und reizbarem Zustand halten und die Tonusänderungen des Streifens graphisch registrieren (*M. v. Frey, O. B. Meyer*[1]). Nach Adrenalinzusatz zum *Ringer*-Bade tritt eine deutliche Verkürzung des Arterienstreifens ein. Dies gilt besonders für die Arterien des Splanchnicusgebietes, aber auch für die der meisten anderen Gefäßgebiete[2] mit Ausnahme der Coronargefäße des Herzens, bei denen *Langendorff*[3] anstatt einer Zunahme ihres Tonus sogar Verlängerung des Streifens beobachtete. Dementsprechend wird auch die Durchblutung des überlebenden Säugetierherzens durch Adrenalin nicht herabgesetzt, sondern gesteigert[4].

Anämisierung und

Auf der unmittelbar am Orte der Applikation gefäßverengenden Wirkung des Adrenalins beruht seine Anwendung als anämisierendes und blutstillendes Mittel. Wird das Mittel in sehr verdünnter Lösung,

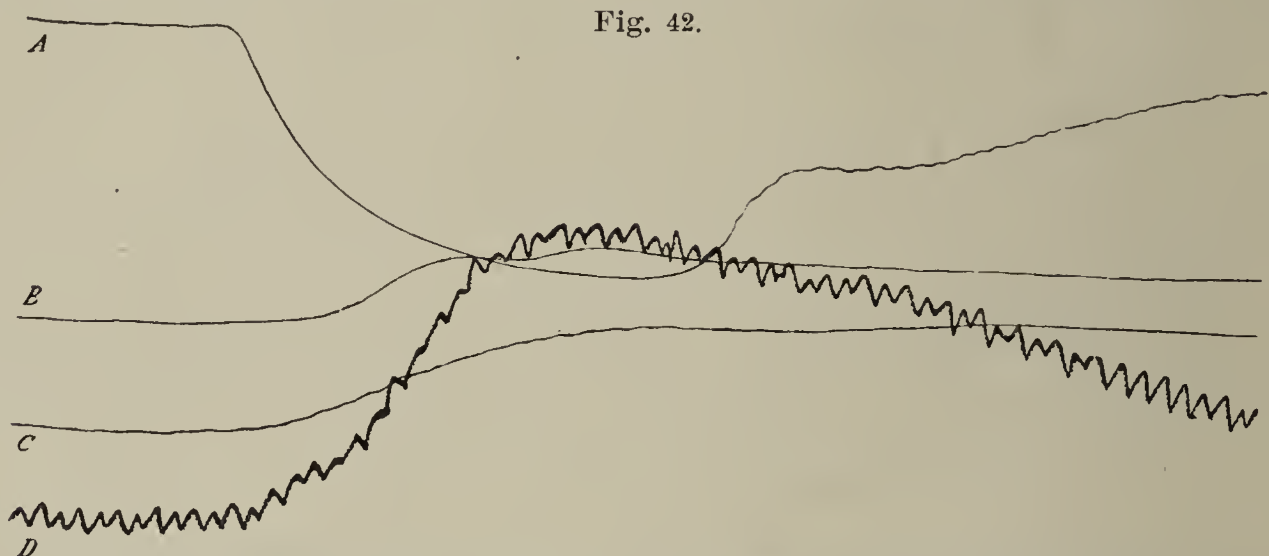


Fig. 42.

Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Blutdruck und das Volum der Organe. A Nierenvolum. B rechtes Vorderbein. C linkes Vorderbein. D Carotisdruck. (Nach Oliver und Schäfer.)

z. B. 1:1000 oder 1:10.000 auf Schleimhäute oder Wunden gebracht, so erblassen die betreffenden Teile vollständig; die eintretende Blutleere erleichtert die Zugänglichkeit der schleimhautausgekleideten Höhlen (z. B. bei der Anwendung in der Rhinologie, Urologie etc.). In der Chirurgie kann das Adrenalin lokal angewandt werden, um die Blutungen zu sistieren, wo es darauf ankommt, ein möglichst blutleeres Operationsfeld herzustellen.

Resorptionsbehinderung durch Adrenalin.

Auf die große Bedeutung, die dem Zusatz des Adrenalins zu den Lösungen der lokalen Anaesthetica zukommt, ist bereits hin-

[1] *M. v. Frey*, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg 1905; *O. B. Meyer*, Ztschr. f. Biol. 1907, Bd. 30; vgl. auch *Bayliss*, Journ. of Physiol. 1902, Bd. 28.

[2] Vgl. *Douglas Cow*, Journ. of Physiology 1911, Bd. 42, S. 125.

[3] *Langendorff*, Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 21, Nr. 17; vgl. auch *Eppinger* u. *Heß*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1908, Bd. 5, S. 623; *E. A. Park*, Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 16, S. 532. Abweichendes Verhalten der überlebenden menschlichen Coronargefäße: *H. G. Barbour*, The Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 15.

[4] Die Coronargefäße des Menschen und des Affen verhalten sich allerdings anders. Im Gegensatz zu denen von Hund, Katze, Kaninchen, Rind, Schaf und Schwein werden sie nach *Barbour*, Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 15, S. 404 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 41, sowie *Barbour* u. *Prince*, Journ. of exp. Med. 1915, Bd. 21, S. 330, durch Adrenalin verengt.

gewiesen worden. Es ist von großer praktischer Wichtigkeit, daß die Verengerung der Gefäße durch das Adrenalin die Resorptionswege für das Cocain und Novocain verschließt, diese Mittel dadurch am Orte ihrer Anwendung fest- und vom Centralnervensystem fernhält (vgl. S. 139 u. 149 ff.). Wie *Meltzer* und *Auer* sowie *Exner*[1] nachgewiesen haben, wird auch die Resorption von der Peritonealhöhle durch Adrenalin verzögert. Ähnlich der Resorption durch die Gefäße wird also wahrscheinlich auch die Aufnahme durch die Lymphspalten verhindert. Auch die Venenwände werden durch Adrenalin verengt (*Gunn* u. *Chavasse*[2]).

Blutverteilung bei intravenöser Injektion.

Wird Adrenalin in das Blut gebracht, so unterliegen besonders die inneren Gefäßgebiete seiner verengenden Wirkung. Die plethysmographische Untersuchung erweist an Darm, Niere und Milz eine bedeutende Volumabnahme, so daß sich diese Kurven trotz der gleichzeitigen mächtigen Blutdrucksteigerung im entgegengesetzten Sinne bewegen wie die Blutdruckkurven (vgl. Fig. 42). Auch die Lebergefäße des Hundes werden sehr stark verengt (*Schmid*[3]). Das aus den inneren Organen verdrängte Blut wird zum Herzen und in die Lunge hinübergedrängt, deren Gefäße nach den Untersuchungen von *Gerhardt*[4] dem verengenden Einfluß in weit geringerem Maße unterliegen. Die Coronargefäße des Herzens werden sogar bei fast allen Tierarten deutlich erweitert.

Flüchtigkeit der Wirkung.

Die Blutdruckwirkung des Adrenalins ist bei intravenöser Injektion schon durch Hundertstel eines Milligramms pro Kilo in voller Ausprägung zu erzielen. Bei subcutaner Einführung sind jedenfalls mehr als 100mal höhere Gaben notwendig. Zum Teil hängt dies gewiß mit der leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins zusammen. Schon durch schwache Sodalösung wird Adrenalin zersetzt. Die Blutdrucksteigerung dauert nach der intravenösen Injektion in der Regel nicht länger als 1—3 Minuten. Man wird sonach eine rasche Zerstörung der Substanz im Getriebe der in alkalischer Lösung vor sich gehenden Oxydationen der Gewebe annehmen müssen. Aus dem raschen Abklingen der Wirkung, deren Intensität und Dauer der Giftkonzentration im Blute proportional ist, hat man geschlossen, daß das Gift nur im Momente des Eindringens wirkt, bis sich ein Gleichgewichtszustand hergestellt hat (*Straub*[5]).

Auch von großen Mengen Adrenalin, die subcutan oder per os injiziert werden, gehen nur minimale Anteile in den Harn über (*v. Fürth*[6]).

Sonstige Adrenalinwirkungen.

Neben dieser praktisch wichtigsten Gefäßwirkung hat das Adrenalin noch eine Reihe anderer Angriffspunkte. Eine direkte Wirkung des Adrenalins ist die Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegungen, die der Reizung der Nervi accelerantes entspricht. Die anfänglich während der Blutdrucksteigerung eintretende Pulsverlang-

[1] *A. Exner*, Ztschr. f. Heilk. 1903, Nr. 12, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 313.

[2] *Gunn* u. *Chavasse*, Proc. Roy. Soc. 1913, Bd. 86, S. 192.

[3] *Schmid, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 126, S. 165. Bei anderen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen) sind die Lebergefäße gegen Adrenalin unempfindlich (*Mautner* u. *Pick*, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 34). Dies gilt auch für die Lebergefäße des Frosches, dessen Darmgefäße sehr prompt auf Adrenalin reagieren (*Amsler* u. *Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 61).

[4] *Gerhardt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 161.

[5] *Straub*, Verh. d. Physik.-med. Ges. in Würzburg 1907.

[6] *v. Fürth*, l. c.; vgl. dazu *Falta* u. *Ivcovic*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 51.

samung ist central durch Erregung des Vagustonus bedingt (vgl. S. 267). Die Atmung wird während der Blutdrucksteigerung in eigenartiger Weise verändert, indem Atmungsstillstände mit Perioden verstärkter und beschleunigter Atmung abwechseln.

Das Adrenalin ruft Pupillenerweiterung hervor, durch eine der Reizung des Halssympathicus analoge Erregung des Dilatator pupillae (vgl. S. 178). Es ruft eine Sekretionssteigerung der Speicheldrüsen und der Tränendrüse (*Langley*[1]) sowie der Hautdrüsen des Frosches hervor (*Ehrmann*[2]); Atropin hebt diese Sekretionen nicht auf. Ferner ist Adrenalin schon in kleinen Gaben ein heftiges Erregungsmittel für die Contractionen des Uterus (vgl. S. 241). Die Darmperistaltik wird dagegen durch das Gift gehemmt. Die Adrenalinglykosurie (*Blum, Herter* und *Wakeman*[3]), beruht auf einer Reizwirkung auf den Glykogenabbau in der Leber. Über die Frage der Beziehungen der Zuckerstich-Glykosurie und vieler anderer toxischer Glykosurieformen zur Adrenalinsekretion vgl. S. 447.

Die pathologisch sehr interessanten, herdweise vorkommenden nekrotischen Veränderungen in der Aorta von Versuchstieren, die fortgesetzt mit Adrenalin behandelt wurden (*Josué, W. Erb*[4]), sind wahrscheinlich nicht als Folge der Blutdruckwirkung anzusehen, sondern als eine besondere Giftwirkung aufzufassen, die sich auch nach Substanzen ganz anderer Art findet (*Heubner*[5]). Gleichzeitige Cholininjektionen sollen nach *Mansfeld*[6] das Auftreten der Arterienveränderungen verhindern.

Angriffspunkt des Adrenalins.

Die Frage nach dem eigentlichen Angriffspunkte der Adrenalinwirkung in der Gefäßwand läßt sich nur im Zusammenhang mit den anderen Wirkungen des Giftes erörtern. In dieser Hinsicht haben zuerst *Wessely* am Auge, später *Langley* und *Elliot*[7] an allen übrigen vegetativen Organen gezeigt, daß das Adrenalin in allen seinen Angriffspunkten wirkt wie die Erregung der sympathischen, niemals aber wie die der übrigen vegetativen Nerven. Dieser auffallende Parallelismus macht es höchst unwahrscheinlich, daß die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände, des Dilatator pupillae etc. eine direkt muskuläre sei. Es scheint weit einfacher, die Wirkung auf eine Erregung des specifischen sympathischen Nervenendapparates zurückzuführen. Einen sehr wichtigen Beitrag zu dieser Frage liefern die oben erwähnten Versuche *Langendorffs* an den Coronargefäßen. Dieselben werden bei fast allen Tierarten durch Adrenalin nicht verengt, sondern wie durch Acceleransreizung[8] erweitert. Nach den Untersuchungen von *Maaß*[8] verlaufen aber in der Tat im Sympathicus Vasodilatatoren für die Kranzgefäße, während sich die Vasoconstrictoren wahrscheinlich im Vagus befinden. Diese Übereinstimmung kann als weitere Stütze für die Annahme dienen, daß das Adrenalin an den Endapparaten des Sympathicus und nicht in der Gefäßmuskulatur angreift, deren Verschiedenheit an den Coronargefäßen und den übrigen Gefäßen anzunehmen wir keinen Grund haben.

---

[1] *Langley,* Journ. of Physiol. 1901, Bd. 27, S. 237.

[2] *Ehrmann,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.

[3] *Blum, Pflügers* Arch. 1902, Bd. 90, S. 617; *Herter* u. *Wakeman, Virchows* Arch. 1902, Bd. 169, S. 479.

[4] *Josué,* La Presse médicale, 18. Nov. 1903; *W. Erb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 173.

[5] Vgl. *Heubner,* Ergebn. d. inn. Med. 1908, Bd. 1.

[6] *Mansfeld,* Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 1650.

[7] *Wessely,* Ber. ophth. Ges. Heidelberg 1900; *Langley,* Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33, S. 374, und *Elliot,* Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, S. 401.

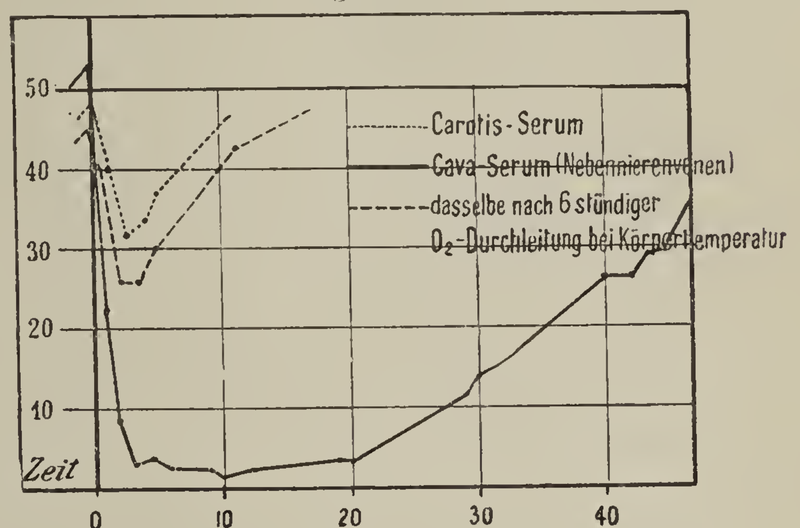
[8] *Maaß, Pflügers* Arch. 1889, Bd. 74, S. 281, am isolierten Herzen, von *F. Meyer,* Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 20 und *Morawitz* und *Zahn,* Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1914, Bd. 116, S. 364, am Herzen in situ durch Acceleransreizung und Messung des Coronarvenenausflusses erwiesen.

Der Angriffspunkt des Adrenalins kann allerdings nicht an jenen Nervenendigungen gesucht werden, die nach der Durchschneidung der Nervenstämme degenerieren, denn *Langley* fand das Adrenalin auch noch zu einer Zeit nach der Durchschneidung wirksam, wenn bereits alle histologisch differenzierten Endigungen der Degeneration verfallen waren. Er führt die Adrenalinwirkung deshalb auf eine „receptive Zwischensubstanz" zwischen Nerv und Muskel zurück. Da wir uns den Zusammenhang zwischen Nerv und Muskel als einen ungemein innigen vorzustellen haben und auch in der Degeneration kein Kriterium dafür besitzen, was zum Nerven gehört und was nicht, so kann auch wohl diese receptive Zwischensubstanz noch als ein Teil des Nervenendapparates im weiteren Sinne bezeichnet werden.

Nachweis der physiologischen Adrenalinsekretion.

Die physiologische Bedeutung des Adrenalins ist erwiesen, seitdem es feststeht, daß das Blut Adrenalin, wenn auch nur in Spuren, enthält. Auf chemischem Wege läßt sich dieser ungemein geringe physiologische Adrenalingehalt nicht nachweisen[1], wohl aber gelingt es, die charakteristischen physiologischen Reaktionen des Adrenalins im Blute der Nebennierenvenen aufzufinden. In einwandfreier Weise ist dies zuerst *Ehrmann*[2] geglückt, der die pupillenerweiternde Wirkung des Adrenalins auf das enucleierte Froschauge im Nebennierenvenenserum wiederfand. *O. B. Meyer*[3] und *Schlayer* erhielten an der glatten Muskulatur des überlebenden Arterienstreifens mit Blutserum die gleichen Contractionen, die ungemein verdünnte Adrenalinlösungen an diesem Präparate hervorrufen. In gleicher Weise bewirkt normales Blutserum eine Tonussteigerung an dem in *Ringer*scher Lösung suspendierten Kaninchenuterus, der ein ungemein empfindliches Testobjekt für Adrenalin darstellt (*Fränkel*[4]). *Trendelenburg*[5] hat bei der Durchströmung der Blutgefäße des Frosches mit *Ringer*scher Lösung durch Seruminjektion völlig identische Kurven der Stromverlangsamung, d. h. also des Verlaufes der Gefäßverengerung erhalten, wie bei Anwendung sehr verdünnter Adrenalinlösung. An diesen Wirkungen sind allerdings auch andere aktive Substanzen beteiligt (*O'Connor*[6]), die beim Blutplättchenzerfall frei werden, so daß eine quantitative Adrenalinbestimmung nach dem massenhaften Blutplättchenzerfall bei der Gerinnung überhaupt unmöglich ist und auch im Plasma und im Blut selbst nur ungenaue Werte liefern kann. Dennoch geht aus der physiologischen Prüfung des Nebennierenvenenblutes im Vergleich zum Blut anderer Venen sicher hervor, daß Adrenalin in das Blut abgesondert wird. So fällt die *Ehrmann-Meltzer*sche Pupillenreaktion

Fig. 43.



[1] Über die Farbenreaktionen zum Nachweise des Adrenalins und zur quantitativen Abschätzung seines Gehaltes in Lösungen vgl. *Johannessohn*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 76, S. 376. Daselbst Literatur.

[2] Vgl. *Ehrmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.

[3] *O. B. Meyer*, a. a. O., Ztschr. f. Biolog. 1907, Bd. 30. *Schlayer*, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1897.

[4] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61.

[5] *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 161.

[6] *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

nur im Serum des Nebennierenvenenblutes, das sich aus der Vena cava nach Abbindung der meisten anderen zuführenden Venen gewinnen läßt, deutlich positiv aus, nicht aber im Serum des Carotis- oder Jugularisblutes. Auf diesem Wege ließ sich zeigen, daß das Nebennierenvenenblut in der Tat mehr Adrenalin enthält als die anderen Blutproben (*Ehrmann*[1]). Ebenso wirkt das Nebennierenvenenserum auf die Gefäße des Froschgefäßpräparates, einem sehr empfindlichen Testobjekt für die gefäßverengernden Substanzen, deutlich stärker verengernd als das Carotisserum. Und auch das von den bei der Gerinnung entstehenden vasoconstrictorischen Substanzen sicher freie Plasma des Nebennierenvenenblutes ist am Froschgefäßpräparat stark wirksam (*O'Connor*[2]). Auch wirkt das aus den Nebennierenvenen aufgefangene Blut, einem zweiten Versuchstier injiziert, weit stärker blutdrucksteigernd als andere Blutsorten; schon 1 cm^3 Nebennierenvenenblut des Kaninchens steigert den Blutdruck deutlich (*O'Connor*). Außerdem hemmt Nebennierenvenenblut die Bewegungen des überlebenden Darmes, wie dies für Adrenalin charakteristisch ist (*Cannon* und *de la Paz*[3]). Für eine physiologische Sekretion des Adrenalins spricht auch der schon von *Arnold*[4] erhobene histologische Befund, daß die scholligen, chromaffinen Körper, die in den Markzellen der Nebenniere gebildet werden, direkt von diesen in die Anfänge der Nebennierenvenen gelangen.

Die Fig. 43 auf S. 315 (nach *O'Connor*[2]) zeigt den Verlauf der am Froschpräparate durch Carotisserum und durch Nebennierenvenen-, d. h. Cavaserum hervorgerufenen Gefäßverengerung. Daß die Zunahme der vasoconstrictorischen Wirkung im Serum der Nebennierenvenen wirklich auf der Gegenwart des in diese Venen hinzusecernierten Adrenalins beruht, geht aus der Zerstörbarkeit der aktiven Substanz durch mehrstündige Sauerstoffdurchleitung durch die Serumprobe hervor. Die leichte Oxydierbarkeit ist für das Adrenalin sehr charakteristisch. Auf diesem Wege läßt es sich nachweisen, daß die Adrenalinwirkung des Plasmas aus den Nebennieren ausschließlich auf seinem Adrenalingehalte beruht (*O'Connor*). Nur das Plasma der Nebennierenvenen ist adrenalinhaltig, u. zw. secernieren die beiden Nebennieren beim Kaninchen in der Minute etwa 0·00015—0·0002 *mg* pro *kg* Tier[5]; im Plasma anderer Körpervenen läßt sich Adrenalin nicht nachweisen. Das Carotisblut enthält es in der ungemein großen Verdünnung, die sich aus der Mischung des Nebennierenvenenblutes mit dem der anderen Venen ergibt; der Nachweis dieser etwa 1 : 1 bis 2 Milliarden entsprechenden Verdünnungen gelingt nur an den empfindlichsten Gefäßpräparaten (*P. Trendelenburg*[5]).

Nach Untersuchungen von *Tscheboksaroff*[6] und von *Asher*[7] unterliegt die innere Sekretion des Adrenalins dem Nerveneinfluß des

[1] Vgl. *Ehrmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.

[2] *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

[3] *Cannon* u. *de la Paz*, Americ. Journ. of Physiology 1911, Bd. 28, S. 64.

[4] *Arnold, Virchows* Arch. 1866, Bd. 35; vgl. *Hultgren* u. *Anderson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9.

[5] *O'Connor*, a. a. O.; *P. Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 154.

[6] *Tscheboksaroff*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 137, S. 59.

[7] *Asher*, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, Nr. 20; vgl. auch *R. H. Kahn*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 140, S. 299.

Splanchnicus. Neuerdings ist derselbe von *O'Connor*[1] und von *Elliot*[2] näher studiert worden. Der Adrenalingehalt des Nebennierenvenenblutes nimmt nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung sehr stark ab, Reizung des Splanchnicus steigert ihn wieder (*O'Connor*[1]) und führt zu einer Abnahme des Adrenalingehalts in den Nebennieren selbst (*Elliot*[2]). Die gleiche Wirkung hat auch die Reizung bestimmter bulbärer Centren, solange die Splanchnicusbahn nicht durchschnitten ist. Nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation entsteht nach einer von den Untersuchern verschieden angegebenen Zeit normalen Befindens ziemlich plötzlich ein Krankheitsbild, das unter allgemeiner Prostration der Versuchstiere, starken Abfall der Körpertemperatur und rasch fortschreitender Abnahme des Blutzuckers und Blutdrucks innerhalb weniger Stunden zum Tode führt[3].

Ihre Bedeutung für den Blutdruck.

Kaninchen sollen gelegentlich auch die doppelseitige Nebennierenexstirpation überleben; dabei muß aber berücksichtigt werden, daß die häufig vorhandenen akzessorischen Nebennieren oft nur schwer auffindbar sind und daß bei zweizeitiger Operation die Möglichkeit einer kompensatorischen Hypertrophie anderweitigen chromaffinen Gewebes besteht.

Durch *Biedl*[4] ist erwiesen, daß die Bedeutung der Nebennieren für die Erhaltung des Lebens nicht ausschließlich auf der Adrenalinsekretion beruht, sondern daß auch der Rinde lebenswichtige Funktionen zukommen, die man in der Entgiftung von Produkten der Muskeltätigkeit gesucht hat (*Langlois* und *Abelous*[5]). Die große physiologische Wichtigkeit der Nebennieren wird auch durch die von *Langlois* nachgewiesene, ungemein reichliche Durchblutung des kleinen Organs gekennzeichnet (*Langlois, Flint*[6]).

Danach kann es nicht zweifelhaft sein, daß das Adrenalin an der Unterhaltung und Regulierung der normalen Erregbarkeit des peripheren Gefäßapparates mitwirkt[7]. Man muß sich dabei vorstellen, daß durch eine kontinuierliche Sekretion eine bestimmte Konzentration des Blutes an Adrenalin festgehalten wird. Wie *Straub* und *Kretschmer*[8] gezeigt haben, kann ein kontinuierlicher Zustrom eine Dauerwirkung auf die Endigungen des sympathischen Systems gewährleisten. Während das in die Gewebe eingedrungene Adrenalin ständig zerstört wird, kann das neu eindringende seine Reizwirkung auf die nervösen Endapparate immer von neuem ausüben. Da nach den Ergebnissen der histologischen Untersuchung (*Wiesel*[9]) das Mark der Nebenniere und die anderen „chromaffinen", d. h. die charakteristische Adrenalinreaktion gebenden Gewebe (Carotisdrüse, Paraganglien u. s. w.) in einer nahen entwicklungsgeschichtlichen Beziehung zum sympathischen

---

[1] *O'Connor,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 383.

[2] *Elliot,* Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 374. Aufhebung der Chromatfärbung („Chromaffinität") durch Splanchnicusreiz: *Kahn, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 140; *Negryn y Lopez* u. *v. Brücke,* Zeitschr. f. biol. Techn. u. Meth. 1914, Bd. 3.

[3] *Brown-Séquard,* Comptes rend. soc. de Biol. 1856, Bd. 43; vgl. ferner *Langlois,* Arch. de Physiol. 1894; *Szymonovicz, Pflügers* Arch. 1896, Bd. 64; *Hultgren* u. *Anderson,* Skandin. Arch. für Physiol. 1899, Bd. 9, S. 73, sowie *Strehl* u. *Weiß, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 86, S. 107.

[4] *Biedl,* Die innere Sekretion. Wien 1913.

[5] *Langlois* u. *Abelous,* Arch. de Physiol. 1892/93; vgl. dazu *O. Loewi* u. *Gottwert, Pflügers* Arch. 1914, Bd. 158: Das Blut nebennierenloser Frösche enthält ein Herzgift.

[6] *Langlois,* Les capsules surrenales. Paris 1897; anatomisch ist diese reichliche Vascularisation durch *Flint, Hopkins* Hospital Rep. Bd. 9, nachgewiesen.

[7] Vgl. zur Frage der physiologischen Nebennierenfunktion *W. Trendelenburg,* Zeitschr. f. Biologie 1914, Bd. 63, S. 155.

[8] *Kretschmer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 423.

[9] *Wiesel,* Anat. Hefte 1902, Bd. 19.

System stehen, so würde dieses selbst durch Produktion einer erregenden Substanz für die Unterhaltung der Erregbarkeit seiner Endigungen sorgen.

Praktische Anwendung. Auf die Verwendbarkeit der intravenösen Adrenalinzuführung zur Beeinflussung der Herzaktion und der allgemeinen Blutverteilung werden wir noch zurückkommen. Ausgedehnte Anwendung findet die lokale Applikation des Adrenalins zur Gefäßverengerung an Schleimhäuten und blutenden Wunden, insbesondere als Zusatz zu den Lokalanaestheticis (vgl. S. 139).

Hypophysin. Eine dem Adrenalin verwandte, aber in mancher Richtung noch nicht völlig aufgeklärte Gefäßwirkung entfalten die wirksamen Substanzen aus dem Hinterlappen der Hypophyse: das Hypophysin oder Pituitrin. Die durch die Extrakte verursachte Blutdrucksteigerung[1] beruht auf einer in den Gefäßwänden angreifenden Verengerung. Sie ist von bedeutend längerer Dauer als die nach Adrenalin. Wie diese ist sie besonders stark in den inneren Gefäßgebieten ausgesprochen[2], ergreift aber im Gegensatz zum Adrenalin auch die Kranzgefäße[3] des Herzens. Die Haut- und Muskelgefäße werden verengt[4], die Nierengefäße dagegen erweitert[5].

Eine eigenartige Stellung nimmt nach *Dale*[6] das Histamin ein, das sich in vielen Organextrakten und auch in der Hypophyse findet und deren Wirkung auf den Blutdruck beeinflußt: es verengt adrenalinähnlich die Arteriolen, erweitert aber die Capillaren.

Digitaliskörper. Zu den Substanzen, welche wichtige Gefäßgebiete vom peripheren Angriffspunkte aus verengern, gehören ferner die Digitaliskörper. Auch ihre Wirkung greift in der Gefäßwand selbst an, da die Verengerung auch nach Halsmarkdurchschneidung und Ausbohrung des Rückenmarks zu stande kommt. *Nachweis der Gefäßwirkung.* Welche Elemente in der Gefäßwand betroffen werden, läßt sich nicht mit Sicherheit analysieren; doch liegt es nahe, in der Gefäßwirkung ein Analogon der Wirkung auf das Herz zu sehen, das ja nur einen modifizierten Teil der Gefäßwand darstellt. Auf den peripheren Angriffspunkt der Digitalissubstanzen an den Gefäßen deuteten schon Durchströmungsversuche an Kalt-[7] und Warmblüterorganen[8]. Solange nur Versuche an überlebenden Organen vorlagen, blieb es fraglich, ob man diese Resultate auf die Verhältnisse am lebenden Tiere übertragen dürfe. Seitdem ist der Beweis der gefäßverengernden Wirkung auch am intakten Kreislauf durch verschiedene Methoden in übereinstimmender Weise erbracht worden. Beim Frosche übertrifft die Digitalisempfindlichkeit der Gefäßwände sogar die des Herzens[9].

Für den Warmblüter haben *Lauder-Brunton* und *Tunicliffe*[10] die Gefäßverengerung auf einem indirekten Wege, u. zw. aus dem behinderten Abfließen

[1] *Oliver* u. *Schäfer,* Journ. of Physiology 1895, Bd. 18, und *Schäfer* u. *Vincent,* ebenda 1899, Bd. 25; vgl. auch *Schäfer,* Proc. Roy. Soc. 1909, Bd. 81.

[2] *Mc Cord,* Arch. intern. Medizin 1911, Bd. 8, S. 609; vgl. auch *Amsler* u. *Pick,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 61.

[3] *Morawitz* u. *Zahn,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 364.

[4] *Rischbieter,* Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1913, Bd. 1, S. 355.

[5] *Magnus* u. *Schäfer,* Proc. Physiol. Soc. Journ. of Physiol. 1901.

[6] *Dale* u. *Laidlaw,* Journ. of Physiol. 1910/19, Bd 41, 43, 52; vgl. dazu *Mautner* u. *E. Pick,* Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34; *J. Abel* u. *Macht,* Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1919, Bd. 14.

[7] *Donaldson* u. *Stevens,* Journ. of Physiol. 1883, Bd. 4, S. 165.

[8] *Kobert,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22.

[9] *Ulm,* Diss. Heidelberg 1912; *Moog,* Diss. Heidelberg 1912.

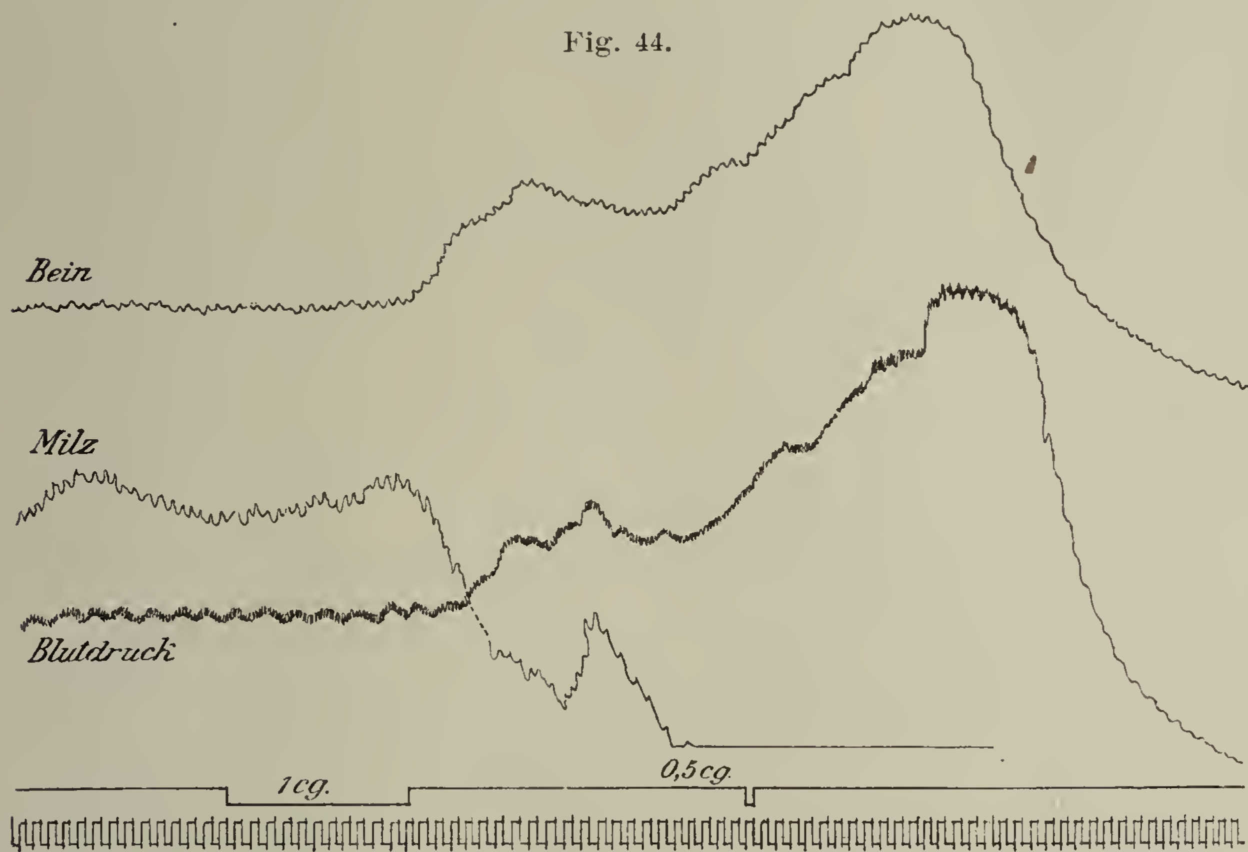
[10] *Lauder-Brunton* u. *Tunicliffe,* Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 354.

des Aortenblutes erschlossen. Bringt man das Herz im Kreislauf durch Vagusreizung zum Stillstand, so hängt die Steilheit und der Umfang des Druckabfalles in der Aorta von dem Widerstande ab, gegen den sich die großen Gefäße während der dauernden Diastole des Herzens entleeren. Bei weiter Aortenbahn muß der Abfluß rasch und die Drucksenkung steil erfolgen, bei kontrahierten Gefäßen dagegen langsamer. Ein Vergleich des Druckverlaufs während der Vagusreizung zeigte nach Digitalisinjektion einen wesentlich langsameren Abfall.

Lokalisation der Gefäßwirkung.

Das Verhalten der einzelnen Gefäßgebiete in der Digitaliswirkung wurde auf plethysmographischem Wege sowie durch die auf S. 265 erwähnte Bestimmung der die einzelnen Gefäßgebiete passierenden Blutmenge ermittelt (*Bradford* und *Phillips, S. R. Pick*[1]). Dabei stellte es sich heraus, daß sich die Gefäßverengerung nach den kleinsten Gaben im wesentlichen an den Darmgefäßen geltend macht (*Gottlieb* und *Magnus*[2]), während gleichzeitig andere Gefäßgebiete, z. B. die Haut-Muskelgefäße sowie auch die Nierengefäße (*Loewi* und *Jonescu*[3]) weiter werden. Auch die Coronargefäße werden durch geringe Digitalisgaben vielleicht erweitert, worauf Versuche an überlebenden Gefäßstreifen (*Miculicich*[4]) sowie auch am lebenden Tiere (*F. Meyer*[4]) hindeuten. Keinesfalls werden die Coronargefäße durch kleine und mittlere Digitalisgaben verengert, so daß die allgemeine Zunahme der

Fig. 44.



Verhalten des Milz- und Beinvolums bei der Blutdrucksteigerung durch Strophanthin.

Circulationsgröße bei einer Verbesserung des Kreislaufes zu vermehrter Durchblutung des Herzens führt (*Sakai* u. *Saneyoshi*[4]). Bei der Durchströmung der überlebenden Organe läßt sich am besten zeigen, daß sich die verschiedenen Gefäßgebiete gegen Digitalissubstanzen verschieden

---

[1] *Bradford* und *Phillips*, Journ. of Physiol. 1887, Bd. 8, S. 117; *S. R. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.
[2] *Gottlieb* und *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47.
[3] *Loewi* und *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59.
[4] *Miculicich*, Zentralbl. f. Physiol. 1910, S. 523; *F. Meyer*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912, S. 222; *Sakai* u. *Saneyoshi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 331.

verhalten; die gleiche Konzentration an Digitoxin oder Strophanthin, die bei der Durchleitung die Nierengefäße erweitert, bewirkt an den Darmgefäßen Verengerung, während die Haut-Muskelgefäße noch ganz unbeeinflußt bleiben und erst auf weit höhere Konzentrationen mit Verengerung reagieren (*Kasztan, Fahrenkamp*[1]). Im Versuch am lebenden Tiere müssen danach die Gefäße der Extremitäten erweitert werden, weil das Blut, wenn die Darmgefäße sich verengen, aus dem Eingeweidegebiet mechanisch in solche Gefäßgebiete hinübergedrängt wird, die von der Digitalissubstanz noch unbeeinflußt sind. Dabei spielen auch depressorische Reflexe eine Rolle, durch die z. B. das Gefäßgebiet der Extremitäten aktiv erweitert wird, um dem aus den Darmgefäßen verdrängten Blute Raum zu bieten (vgl. dazu die Kurve Fig. 44).

Das erwähnte Verhalten der Nierengefäße zeigt, daß die Digitalissubstanzen auch gefäßerweiternde Wirkungen ausüben. Auch diese Gefäßerweiterung greift in der Gefäßwand selbst an, wie dies Versuche von *Loewi* und *Jonescu* an der enervierten Niere und von *Kasztan* und *Fahrenkamp* am überlebenden Organ erweisen. An den Darmgefäßen macht sich fast nur der verengernde Einfluß der Digitalissubstanzen geltend; an den Nierengefäßen tritt bei Anwendung kleiner Gaben auch ihre erweiternde Wirkung hervor.

Quantitative Verschiedenheiten. So kommt es nach den kleinsten Gaben zu einer Blutverschiebung ohne Drucksteigerung, die Darmgefäße werden enger und die Nierengefäße weiter (*Loewi* und *Jonescu, Joseph*[2]). Nach toxischen Gaben dagegen nehmen alle Gebiete des Körperkreislaufes an der Verengerung teil, die regulatorische Erweiterung der peripheren Gebiete bleibt aus oder ist nur während des Abklingens der Wirkung angedeutet; der Aortendruck steigt mächtig an. Durch eine weniger intensive Giftwirkung werden während der Drucksteigerung nur die Darm- und Lebergefäße und oft auch die Nierengefäße verengt, während die Körperperipherie sowie das Gehirn besser durchblutet werden[3].

Barytsalze. Wie in der Herzwirkung gleichen die Barytsalze auch in ihrer Wirkung auf die Gefäßwände den Digitalissubstanzen. Die Zunahme des Gefäßtonus erweist sich am überlebenden Gefäßstreifen[4], sowie auch am lebenden Tiere nach Ausschaltung des centralen Vasomotorentonus[5] oder nach Lähmung der Vasoconstrictorenenden[6] als peripher bedingt. Da die Barytsalze anscheinend alle Gefäßgebiete beeinflussen und nach jeder Art vorhergehender Lähmung wirksam bleiben, ist man bisher geneigt, einen muskulären Angriffspunkt ihrer Wirkung anzunehmen.

Peripher gefäßlähmende Mittel.

Amylnitrit. Peripher lähmend auf die Gefäßwände wirken zahlreiche Gifte. Namentlich rufen Amilnitrit und die anderen Nitrite nach ihrer Wirkung auf die Gefäßnervencentren auch in ungiftigen Gaben schon eine nach-

[1] *Kasztan,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 406; *Fahrenkamp,* ebenda 1911, Bd. 65, S. 367; vgl. auch *Thomson,* Diss. Dorpat 1886.
[2] *Loewi* und *Jonescu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59; *Joseph,* ebenda 1913, Bd. 73, S. 81.
[3] *Gottlieb* und *Magnus,* a. a. O.
[4] *O. B. Meyer,* Zeitschr. f. Biologie 1906, Bd. 48, S. 352.
[5] *Boehm,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 216.
[6] *Holzbach,* ebenda 1912, Bd. 70, S. 183.

weisbare periphere Gefäßlähmung hervor (vgl. S. 308). Die Narkotica der Alkoholgruppe, vor allem das Chloroform und das Chloralhydrat sowie auch Kohlendioxyd[1], zeigen die gleiche Wirkung erst in so hohen Konzentrationen, daß die periphere Gefäßlähmung neben der centralen erst bei schwerster Vergiftung in Frage kommt. An überlebenden Organen läßt sie sich durch die mächtige Beschleunigung des Blutstroms nachweisen. Es tritt aber z. B. bei Chloroformzusatz zum durchgeleiteten Blute eine Veränderung der Gefäße erst bei einer Chloroformkonzentration von 0·1 % ein (*Sherrington* und *Sowton*[2]); da am lebenden Tiere schon eine Konzentration von 0·06—0·07 % Chloroform im Blute nach kurzer Zeit durch Lähmung der Respiration tötet, so kommt der peripher angreifenden Gefäßerweiterung — im Gegensatz zur centralen vasomotorischen Lähmung — beim Chloroform eine praktische Bedeutung nicht zu. *Narkotica.*

Es ist wahrscheinlich, daß toxische Wirkungen auf die Gefäßwände sich häufig nicht auf die kleinen Arterien beschränken, sondern auch die Weite der Capillaren verändern[3]. Sichergestellt ist dies für die gefäßerweiternde Wirkung des Arsens und Antimons sowie gewisser Metallsalze, für die Einwirkung der von bestimmten Bakterien erzeugten sehr giftigen Base Sepsin und für andere Verbindungen. Die Prädilektionsstelle für die Wirkung dieser Capillargifte sind die Darmgefäße. Daß der Angriffspunkt der Gefäßerweiterung dabei ein peripherer ist, geht daraus hervor, daß während der allmählich sich entwickelnden Blutdrucksenkung die Erregbarkeit des Nervus splanchnicus auf elektrischen Reiz immer mehr abnimmt (*Böhm* und *Unterberger, Pistorius*[4]). Die maximale Hyperämie des Darms nach diesen Giftwirkungen, Blutaustritte und Veränderung der Capillarwände weisen auf die Bedeutung dieser Gifte als Capillargifte hin[5]. *„Capillargifte“.*

Die elektive Wirkung, welche einzelne Substanzen auf die Gefäßwände bestimmter Gefäßgebiete hervorrufen, begründet ihre therapeutische Verwendung. Ein gutes Beispiel solcher peripheren Gefäßwirkungen, die auch nach vorheriger Durchschneidung der Nerven, aber nur an einzelnen Gefäßgebieten oder vorzugsweise an diesen sich geltend machen, ist das Yohimbin. Dasselbe ruft eine Gefäßerweiterung an den Genitalorganen hervor, die sich durch die gesteigerte Blutdurchströmung an der Vena dorsalis penis messen läßt. Gleichzeitig werden die Gefäßgebiete der Haut und der Niere erweitert, während andere, z. B. das der Milz, sich kontrahieren. Der gesteigerte Blutzufluß zu den Genitalorganen sowie eine gleichzeitige Steigerung der reflektorischen Erregbarkeit im Sakralmark, durch welche das Erektionscentrum betroffen wird, ohne daß gleichzeitig die allgemeine Reflexerregbarkeit zunimmt, erklärt die Wirksamkeit des Yohimbins als sog. Aphrodisiacum[6] (vgl. S. 239). *Elektive Wirkungen auf einzelne Gebiete.* *Yohimbin.*

[1] *C. Schwarz* u. *Fr. Lemberger, Pflügers* Arch. 1911, Bd 141; mit Schrifttum.
[2] *Sherrington* u. *Sowton*, Labor. Report. 1903, Bd. 5, University of Liverpool und Brit. medic. Journ. 1904, Bd. 2, S. 162.
[3] Für die Wirkung von Bakteriengiften auf die Capillarwände vgl. *Holzbach*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 183.
[4] *Böhm* u. *Unterberger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2, S. 89; *Pistorius*, ebenda 1883, B. 16, S. 188.
[5] Vgl. *Heubner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 370.
[6] Vgl. *Löwy*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 927; *Franz Müller*, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thér. 1907, Bd. 17, S. 81.

Coffein.

Eine elektive Wirkung auf die Gefäßwände der Nierengefäße[1] und der Gehirngefäße kommt ferner dem Coffein zu[2]. In bezug auf die Niere scheinen sich auch die Dimethylxanthine (Theobromin, Theocin etc.), sowie Digitalissubstanzen ähnlich zu verhalten. Endlich kommt einer peripheren gefäßerweiternden Wirkung an den Coronargefäßen eine große Bedeutung für die Durchblutung des Herzens zu. Das Coffein und das Theobromin, vielleicht auch das Amylnitrit wirken in diesem Sinne.

Gefäßerweiterung durch lokale Wirkung auf die Gefäße.

Abgesehen von diesen resorptiven Wirkungen pharmakologischer Agenzien, die elektiv an einzelnen Gefäßgebieten isoliert angreifen, sind noch lokale Gefäßerweiterungen und Gefäßverengerungen von Bedeutung, die bei direktem Kontakt der Gefäßwand mit chemischen Substanzen eintreten. So wirken die Adstringentien (vgl. S. 232) in nicht zu hoher Konzentration verengend auf die Gefäße am Orte der Applikation. Dieselben Substanzen in höherer Konzentration sowie alle entzündungserregenden Stoffe erweitern dagegen lokal die Gefäße. Auch bei der Entzündung sind es entweder die gewebsreizenden Stoffe, die von außen eingedrungen sind, oder Produkte des pathologischen Gewebsstoffwechsels, die zur lokalen Gefäßerweiterung führen. Hierher gehört auch der Einfluß der gesteigerten Funktion; der mit derselben verbundene gesteigerte Blutzufluß hat sicherlich lokale Ursachen und hängt wahrscheinlich mit der gefäßerweiternden Wirkung von Produkten des Organstoffwechsels zusammen. Vielleicht gehört hierher auch die Gefäßerweiterung, welche *Bier* als Reaktion auf eine vorhergehende Anämie durch Gefäßverschluß näher kennen gelehrt hat. Endlich ist in diesem Zusammenhange zu erwähnen, daß die Kälte die Gefäßwände direkt kontrahiert und die Wärme sie erweitert.

Die Wirkung der Herz- und Gefäßmittel auf den normalen und gestörten Kreislauf.

Wichtigste Indikationen.

Die Indikation zur Anwendung von Kreislaufsmitteln besteht 1. bei Störungen der Herztätigkeit und 2. bei Störungen der Blutverteilung durch Gefäßlähmung oder durch Gefäßkrämpfe.

Insuffizienz der Herztätigkeit.

Das Herz als Kreislaufmotor hat die Aufgabe, eine für die Ernährung der Organe genügende Blutmenge von den venösen Teilen der beiden Kreisläufe in die arteriellen hinüberzubefördern. Das Herz ist nicht im stande, dieser Aufgabe gerecht zu werden, 1. wenn es zu langsam arbeitet oder 2. wenn sich die beiden Ventrikel bei ihrer Contraction nur unvollkommen entleeren — Herzschwäche — oder 3. wenn auch nur der eine der beiden Ventrikel bei seiner Contraction nicht mehr seinen Inhalt in normaler Weise auszutreiben vermag. Diese verschiedenen möglichen Fälle von Insuffizienz der Herztätigkeit führen insofern von vornherein zu etwas verschiedenen Folgen, als es bei einer zu langsamen Arbeit beider Herzhälften oder

[1] *Fletcher, Henderson* u. *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 15.

[2] Nach neueren Versuchen von *Sollmann* u. *Pilcher* (Journ. of Pharm. and Therap. 1911, Bd. 3, S. 19) am Säugetier und von *Amsler* u. *Pick* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 61) am Frosch werden auch die Splanchnicusgefäße vom peripheren Angriffspunkte aus durch Coffein erweitert. Die Folgen dieser peripheren Gefäßwirkung werden aber anfangs durch die centrale Erregung der Vasomotoren ausgeglichen.

bei einer gleichmäßig unvollkommenen Entleerung bei der Ventrikel (Herzschwäche) nur zu einer gefahrdrohenden Verlangsamung der Circulation in beiden Kreisläufen kommt; dagegen muß bei der unvollständigen Entleerung eines Ventrikels auch eine von der Norm abweichende Verteilung des Blutes Platz greifen, es muß zur Stauung kommen.

Allgemeine Verlangsamung der Circulation.

Bei einer akuten Anämie durch Blutverlust erhalten und befördern die beiden Herzhälften zu geringe Blutmengen; auch in Schwächezuständen des Herzens, wie sie bei zahlreichen exogenen Vergiftungen sowie unter dem Einfluß der Infektionsgifte entstehen können, werden die Contractionen beider Ventrikel gleichmäßig unvollkommen und flatternd. In beiden Fällen wird die Haut blaß, die Extremitäten werden kalt und das Gehirn wird schlecht durchblutet. An diesem gegen mangelhafte Durchblutung empfindlichsten Organ macht sich die Störung durch das Ohnmachtsgefühl alsbald geltend, aber auch alle anderen Organe leiden mehr oder weniger unter der Verlangsamung des Kreislaufes, vor allem auch das Herz durch mangelhafte Durchblutung seiner Coronargefäße.

Stauung

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn sich die eine Herzkammer allein ungenügend kontrahiert, der andere Ventrikel aber noch gut arbeitet, oder wenn die Abschwächung der Contractionen auch nur den einen Ventrikel in höherem Grade betrifft als den anderen.

bei Insuffizienz des linken Ventrikels,

Kontrahiert sich dann z. B. die linke Kammer bei ihrer Systole unvollständig, so wird einerseits die Aorta mit einer zu geringen Blutmenge gespeist, anderseits kann sich aber auch der linke Vorhof nur ungenügend in die Kammer entleeren, denn er findet bei der einer unvollkommenen Systole nachfolgenden Diastole noch Residualblut im Ventrikel vor. Das Blut muß sich also im Vorhof und von da aus im Lungenkreislauf anstauen, und wenn der linke Vorhof von den Lungenvenen, resp. vom rechten Ventrikel her noch weiter in dem früheren Ausmaß gespeist wird, so muß er dilatiert werden, und die Stauung im Lungenkreislauf nimmt weiter zu. Dyspnoe und in den höchsten Graden Lungenödem sind die Folgen.

bei Insuffizienz des rechten.

Kontrahiert sich hingegen der rechte Ventrikel unvollständig, so häuft sich das Blut im rechten Vorhof und in den großen Körpervenen an, vor allem aber auch im ganzen Capillargebiet der Pfortader, auf die sich jede Drucksteigerung aus der Vena cava immer sogleich fortsetzt[1]. Stauung in der Leber, Verschlechterung der Nierencirculation und infolge davon Oligurie, Stauung in den Darmgefäßen und infolge davon Ascites sind die Symptome einer ungenügenden Tätigkeit der rechten Kammer.

Folgen für den Kreislauf.

Wird also die Systole eines Herzventrikels unzureichend, so werden die stromabwärts gelegenen Teile des Kreislaufes, die arteriellen Gebiete, nur ungenügend gefüllt, und stromaufwärts in dem venösen Gebiet entsteht die Stauung. Das in den gestauten Kreislaufsgebieten angehäufte Blut wird nun gleichsam der allgemeinen Circulation entzogen, und es strömt infolgedessen eine zu geringe Blutmenge durch alle Gewebe. Die Füllung der meisten Körpercapillaren nimmt also ab, während die Füllung in den Venen, dort, wo die Stauung herrscht, eine übergroße ist. Die mangelhafte Durchblutung der Lungen führt zur Cyanose.

---

[1] Vgl. *Bayliss* u. *Starling*, Journ. of Physiology 1894, Bd. 16, S. 159.

Herzinsuffizienz als Folge von Herzerkrankungen.

Diese Zustände treten bekanntlich bei Herzmuskelerkrankungen sowie bei Herzklappenfehlern ein, wenn die Circulationshindernisse nicht mehr oder nicht mehr genügend kompensiert werden. Die anfängliche Kompensation besteht darin, daß der überdehnte und sich ungenügend entleerende Herzteil durch die Hypertrophie seiner eigenen Muskulatur oder der stromaufwärts gelegenen Herzabschnitte dazu befähigt wird, trotz des Circulationshindernisses eine genügende Blutmenge auszutreiben. Wenn die Kompensation endlich doch gestört wird — entweder durch einen fortschreitenden Klappendefekt oder durch Ernährungsstörungen der übermäßig in Anspruch genommenen Herzteile — so entstehen die Stauungen im Lungenkreislauf (Dyspnoe) oder im Körperkreislauf (Cyanose, Leberstauung, Oligurie, Ascites und Ödeme). Hier ist Digitalis das souveräne Mittel.

Theorie der Digitaliswirkung.

Die einzelnen Grundwirkungen der Digitalis haben wir bereits behandelt. An dieser Stelle ist zu untersuchen, wie dieselben zur Beeinflussung des Gesamtkreislaufs ineinandergreifen.

Herz- und Gefäßwirkungen.

Wir haben gesehen, daß die Digitalissubstanzen das Herz dazu befähigen, mit jeder Ventrikelcontraction eine größere Arbeit zu leisten als vorher. Diese Wirkung führt unter Umständen zu einer Vergrößerung des Pulsvolums, das pro Minute von den Kammern ausgeworfen wird. Wir haben auch schon (S. 318) die Beweise dafür kennen gelernt, daß sich gleichzeitig mit dieser Herzwirkung eine Verengerung der Gefäße in verschiedenen Gefäßgebieten geltend macht. Diese beiden Grundwirkungen der Digitalis müssen an und für sich zu einer Blutdrucksteigerung in der Aorta führen. Eine dritte Wirkung der Digitalis, die Verlangsamung der Herztätigkeit durch Erregung des Vaguscentrums, wirkt dagegen in den Anfangsstadien diesen blutdrucksteigernden Einflüssen entgegen.

Pulsverlangsamung.

Die Pulsverlangsamung ist eine der ersten Wirkungen der Digitalis bei der Anwendung an Kreislaufskranken. *Traube* hielt sie für das wesentlichste Symptom des therapeutisch verwertbaren Stadiums und sah die Digitalis in seinen ersten Arbeiten lediglich als ein Beruhigungsmittel für das Herz an. Aber schon *Traube* selbst hat diese Vorstellung von der alleinigen Bedeutung der Pulsverlangsamung verlassen, als *Lenz* und bald darauf er selbst die mächtige Blutdrucksteigerung kennen gelernt hatten, welche die Digitalis in wirksamer Dosis im Tierexperiment hervorruft. Sie beweist die Bedeutung, die auch andere Angriffspunkte der Digitalis, unabhängig von jeder Veränderung der Pulsfrequenz, für die Blutverteilung besitzen. Wir wissen heute, daß die Pulsverlangsamung in häufigen Fällen für die Verbesserung der Herzleitung entscheidend sein kann. In anderen dagegen ist sie nur ein begleitendes Symptom der ganzen Kreislaufwirkung, freilich ein praktisch ungemein wichtiges, schon weil sie uns einen bequemen Gradmesser in die Hand gibt, um den Eintritt der Digitaliswirkung zu erkennen.

Blutdrucksteigerung und veränderte Blutverteilung.

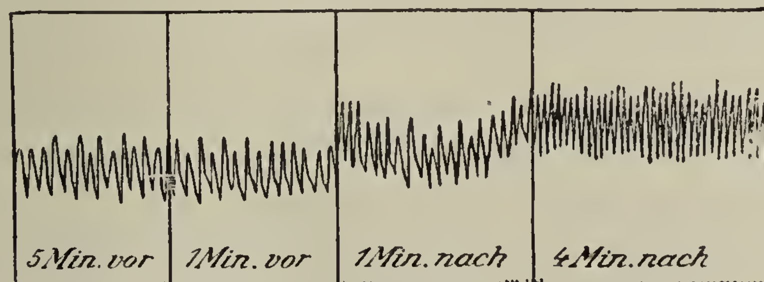
Mit der Entdeckung der Blutdrucksteigerung am gesunden Tier war die Lehre von der Digitalis in ein neues Stadium getreten. Das Symptom der Blutdrucksteigerung hat dann lange Zeit die ganze Anschauung von der Wirkungsweise der Digitalis beherrscht. Auf die Blutdrucksteigerung und bessere Füllung der Arterien hat man den therapeutischen Erfolg der Digitalis zurückgeführt und aus zu niedrigem Stande des arteriellen Druckes und schlechter Füllung der Arterien die Indikation zu ihrer Anwendung hergeleitet. Wir werden alsbald sehen,

daß uns neuere klinische Feststellungen dazu zwingen, diesen Standpunkt zu verlassen, und daß wir das Wesen der Heilwirkung der Digitalis weniger auf eine Veränderung des Blutdruckes als auf eine Veränderung der Blutverteilung beziehen müssen. Die Steigerung des Blutdrucks über die Norm, die sich nach größeren Gaben im Tierexperiment einstellt, haben wir schon als eine toxische Wirkung der Digitalis anzusehen. Dennoch gehen wir zweckmäßig von ihrer Analyse aus, um auch für therapeutische Gaben das komplizierte Ineinandergreifen der verschiedenen Digitaliswirkungen und ihren Einfluß auf die Blut- und Druckverteilung zu verstehen. *Analyse der Blutdrucksteigerung.*

Schon die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis muß unter sonst gleichen Bedingungen den Aortendruck steigern. Am einwandfreiesten geht dies aus den Versuchen von *Bock* am Herz-Lungenkreislauf, also nach Ausschaltung der veränderlichen Widerstände des Körperkreislaufs hervor (vgl. S. 262 und Fig. 45). Wird eine Digitalissubstanz in die Circulation gebracht, so steigt der Blutdruck alsbald an, anfangs bei gleichbleibender Pulsfrequenz. Die Versuche erweisen somit die Vergrößerung des Pulsvolums als eine Ursache der Blutdrucksteigerung.

Die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis kann in derartigen Versuchen entweder dadurch bedingt sein, daß die Diastole größer geworden ist, und daß die Ventrikel ihre größeren diastolischen Füllungen ebenso vollständig austreiben wie vorher die geringeren, oder dadurch, daß die Systolen vor der Digitalisanwendung unvollständig waren, und daß die Digitalis das Herz nun zu einer vollständigeren Contraction befähigt. Es können auch beide Momente zusammenwirken. Doch weist vieles darauf hin, daß am rhythmisch schlagenden, aber geschädigten Herzen höherer Versuchstiere der systolischen Digitaliswirkung die wesentlichere Rolle zufällt. Die Drucksteigerungen sind nämlich in den Versuchen *Bocks*[1] „bei kräftig arbeitenden Herzen weniger beträchtlich, bei schwächer arbeitenden Herzen bedeutender“. *Vergrößerung des Pulsvolums.*

Fig. 45.



Blutdruck im reduzierten Kreislauf
vor Digitalissubstanz. nach Digitalissubstanz.

Nun wissen wir, daß eine jede Schädigung des Herzens durch Bloßlegung, Präparation an den großen Gefäßen u. s. w. die Contractionen unvollständiger werden läßt. Es bleibt dann bei jeder Systole Residualblut im Ventrikel zurück. War die Systole in den Versuchen *Bocks* noch relativ gut und stand der Norm nahe, so konnte sie durch die systolische Digitaliswirkung nur in *Wirksamer bei vorher unvollständiger Systole.*

[1] *Bock,* auf S. 176 seiner Arbeit; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.

beschränktem Maße verbessert werden. War die Systole bei schlechter Herztätigkeit aber unvollkommen, so fiel die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis bedeutender aus und der Blutdruck stieg beträchtlich.

Auch das nach *Langendorff* durchblutete Herz kontrahiert sich immer unvollständig, schon weil seine Durchblutung der Durchblutungsgröße des Herzens im Kreislauf keineswegs nahekommt. Vielleicht tritt gerade deshalb die systolische Digitaliswirkung an diesem Präparat besonders deutlich zutage[1].

Kardiometerversuche. Mit dieser Auffassung stimmen auch die Versuche *Cushnys*[2] an den im unversehrten Kreislauf schlagenden Herzen von Hunden und Katzen überein; er konnte mit dem Kardiometer, einem plethysmographischen Instrumente, das von den Kammern ausgeworfene Blutquantum abschätzen und fand dasselbe im ersten Stadium der Digitaliswirkung für den einzelnen Herzschlag bedeutend vermehrt. Die Vergrößerung des Pulsvolums kam nun auch in diesen Versuchen an zweifellos geschädigten Herzen, wie sich hier graphisch verfolgen ließ, im wesentlichen auf Rechnung einer verbesserten systolischen Zusammenziehung; die Größe der Diastole nahm dagegen nur wenig zu.

Verbesserung der Herzcontraction am kranken Herzen. In Analogie mit diesen Tierversuchen ist anzunehmen, daß auch am Herzkranken, wenn sich bei Störungen der Kompensation ein Herzteil vor der Digitalisanwendung nur noch unvollständig entleeren konnte, die Systolen durch das Mittel wieder vollständiger werden, und daß der Verstärkung der Contraction unter solchen Umständen eine ungleich größere Bedeutung zukommen muß als im normalen Zustande. Und gerade diejenigen Herzteile, welche sich vor der Digitalisanwendung nur ungenügend entleeren konnten, werden den größten Vorteil aus der verstärkten Contractionsfähigkeit gewinnen. Die pharmakologische Grundwirkung ist also am gesunden und kranken Herzen die gleiche, aber sie führt an dem erkrankten Organ zu einem viel größeren Ausschlag und damit zu einer viel ausgiebigeren Funktionsverbesserung[3].

Beteiligung von Herz und Gefäßen b. d. Drucksteigerung. Die Blutdrucksteigerung wird aber nicht allein durch die Vergrößerung des Pulsvolums, sondern auch durch Gefäßcontraction verursacht.

K. Tigerstedt[4] hat durch die Aichung des Blutstroms in der Aorta mittels der Stromuhr die in der Zeiteinheit vom Herzen ausgeworfenen Blutmengen vor und nach Injektion von Digitalin und Strophanthustinktur messen können. Gleichzeitig wurde der Blutdruck in der Carotis verzeichnet. Es ergab sich, daß das Sekundenvolum in den meisten Fällen gleichzeitig mit der Drucksteigerung nach der Injektion in die Höhe ging, in anderen Fällen aber trotz bedeutender Drucksteigerung nicht zunahm. In allen Versuchen aber fiel das Sekundenvolum wieder ab, während der Druck noch im Steigen war.

Pulsverlangsamung wirkt ihr entgegen. Die Analyse der Blutdrucksteigerung zeigt somit, daß Zunahme der Herzarbeit und Verengerung großer Gefäßgebiete bei der Digitaliswirkung Hand in Hand gehen. Durch das Zusammenwirken dieser beiden Faktoren müßte der Blutdruck unter allen Umständen steigen, wenn den Digitalissubstanzen nicht noch eine dritte Grundwirkung am Kreislauf zukäme, welche diesen blutdrucksteigernden Einflüssen in den Anfangsstadien entgegenwirkt: die Pulsver-

---

[1] Vgl. darüber *Magnus* u. *Sowton*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 255.
[2] *Cushny*, American Journ. of exp. Medicine 1897, Bd. 2.
[3] Vgl. dazu *R. Kaufmann* u. *H. H. Meyer*, Über therapeutische Herzverkleinerungen. Med. Klinik 1917, Nr. 44 u. 45.
[4] *K. Tigerstedt*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1907, Bd. 20, S. 115.

langsamung. Die Verminderung der Zahl der Systolen in der Minute kann auch im Tierexperimente bei der Einwirkung von Digitalissubstanzen so weit gehen, daß trotz vermehrter Leistung des einzelnen Herzschlages die vom Herzen pro Minute ausgeworfene Blutmenge gleichbleiben oder sogar abnehmen kann (*Cushny*, a. a. O.). Deshalb kann in den Anfangsstadien der Digitaliswirkung auch jede Blutdrucksteigerung fehlen, solange der Puls verlangsamt ist. Die Drucksteigerung tritt jedoch sofort ein, wenn man die Vagi durchschneidet oder wenn späterhin das Herz den hemmenden Einflüssen des Vagus unzugänglich wird.

Geringe Drucksteigerung in der A. pulmonalis.

Der Druck in der Arteria pulmonalis wird dagegen durch die Digitaliswirkung nicht oder wenigstens weit weniger stark gesteigert als der Druck in der Aorta (*Openchowski, Mellin, Wood, Plumier*[1]). Dieses verschiedene Verhalten rührt nicht von einer verschiedenen Beeinflussung der beiden Herzventrikel her, sondern ist die Folge der großen Dehnbarkeit der Lungengefäße, die ohne Widerstand besser gefüllt werden können.

In den toxischen Stadien der Digitaliswirkung entsteht weiterhin hochgradige Irregularität der Pulse. Sie ist die Folge einer weitgehenden Störung der Reizbildung. Nach *Rothberger* und *Winterberg*[2] werden sowohl die in der Norm führenden Sinuscentren als auch Atrioventrikularknoten und die in den Kammern selbst gelegenen reizerzeugenden Apparate durch Digitalis zunächst erregt und durch größere Gaben gelähmt. Aber die Empfindlichkeit der untergeordneten Reizbildungscentren im Herzen ist deutlich geringer, so daß Digitalisgaben, welche die Reizbildung im Sinus schon stark beeinträchtigen, die Tätigkeit der sekundären und tertiären Centren noch steigern. Wenn dann durch die Vaguswirkung der Digitalis die führenden Centren gehemmt werden, so erwacht die untergeordnete Kammerautomatie, die in diesem Stadium der Digitaliswirkung noch übererregt ist, und es kommt zu extrasystolischer Arhythmie von den untergeordneten Centren aus. Endlich schlagen die Kammern nur noch unter dem Einfluß der im Ventrikel selbst entstehenden Reize, und da die Frequenz derselben vom Vagus nur sehr wenig beeinflußt wird, so entsteht eine „scheinbare Vaguslähmung“. Das von den übergeordneten, dem Vaguseinfluß unterliegenden Centren losgelöste Herz scheint dem Vaguseinfluß entzogen, obwohl der Vagus noch auf die Vorhöfe wirkt[3].

Blutdruckkurve nach toxischer Digitalisdosis.

Überblicken wir das komplizierte Ineinandergreifen dieser verschiedenen Digitaliswirkungen, so wird das Verhalten des Blutdrucks nach toxischen Digitalisgaben (Fig. 46) verständlich. Wir können an derselben zwei Stadien unterscheiden:

1. Ein Stadium der verstärkten und verlangsamten Herztätigkeit; man könnte es insoferne das „therapeutische“ nennen, als diese

[1] *Openchowski,* Zeitschr. f. klin. Med. 1887, Bd. 16, H. 3; *Mellin,* Skand. Arch. f. Physiol. 1904, S. 149; *Wood,* Amer. Journ. of Physiology 1902, Bd. 6; *Plumier,* Journ. de Physiologie et Pathologie générale 1905, Bd. 7.

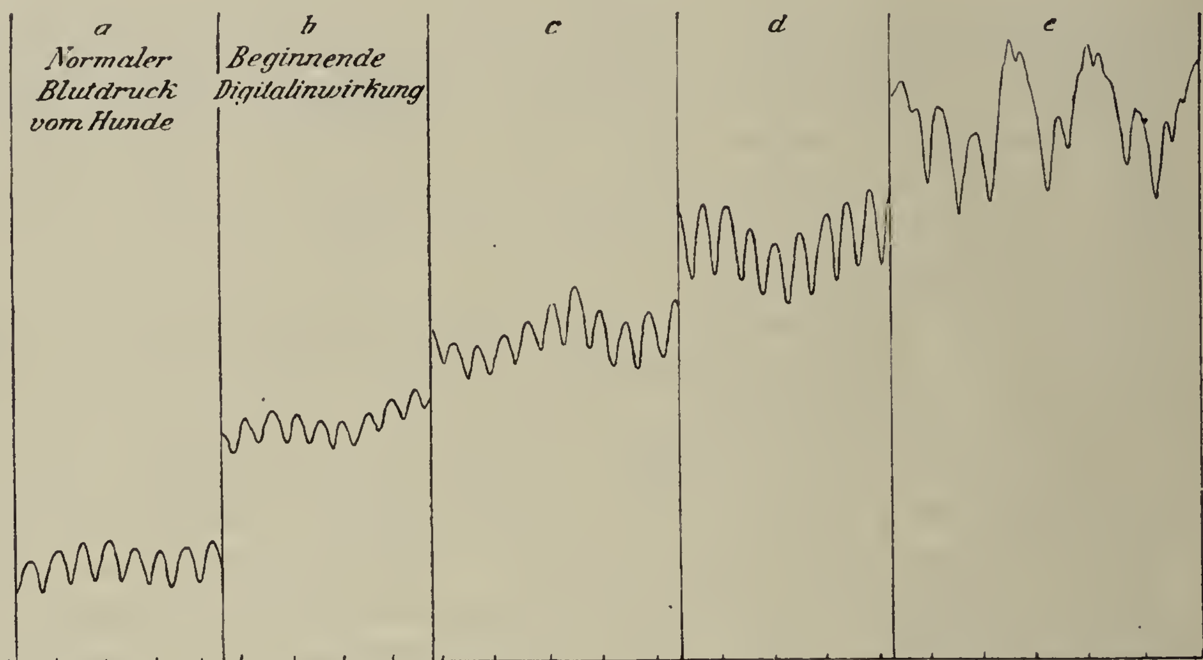
[2] *Rothberger* u. *Winterberg, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 150, S. 217; vgl. auch *van Egmond,* ebenda 1913, Bd. 154, S. 39.

[3] *Rothberger* u. *Winterberg, Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 233; vgl. auch *Cushny,* Journ. of exp. Med. 1897, Bd. 2, S. 245, und *v. Lhotak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 350.

Anfangswirkungen ausschließlich für die Anwendung am Menschen in Betracht kommen. Regularisierung der Herztätigkeit, Vergrößerung des Pulsvolums, Verengerung wichtiger Gefäßgebiete, aber gleichzeitige kompensatorische Erweiterung anderer und Pulsverlangsamung charakterisieren dieses Stadium. Der Blutdruck verhält sich verschieden, je nach dem Grade der Pulsverlangsamung. Er bleibt gleich oder steigt nur wenig an.

Es folgt 2. ein „toxisches Stadium", in welchem der Blutdruck trotz fortdauernder Pulsverlangsamung und endlich bei plötzlich beschleunigten Herzpulsen weiter ansteigt; nunmehr ist die Gefäßverengerung

Fig. 46.



Blutdruckkurve vom Hund nach toxischer Digitaliswirkung, Ordinaten verkürzt (nach Williams).

vornehmlich das blutdrucksteigernde Moment, die Gesamtleistung des Herzens aber ist sogar verringert. Endlich wird die Herztätigkeit irregulär und der Blutdruck sinkt.

Therapeutische Wirkung ohne Blutdrucksteigerung.

Wir sehen somit, daß in jenem ersten Stadium der Digitaliswirkung, das für die therapeutische Anwendung am Menschen in Betracht kommt, der Blutdruck nicht gesteigert zu sein braucht. Offenbar liegen die Verhältnisse beim gesunden Menschen ganz ebenso. *Fränkel*[1] sah an gesunden Versuchspersonen eine Blutdrucksteigerung erst eintreten, wenn die kompensierende Pulsverlangsamung durch Atropin beseitigt wurde. Auch an Stauungskranken kommt die Heilwirkung der Digitalis meist ohne Blutdrucksteigerung zu stande. Wir verdanken diese wichtige Feststellung den Methoden der unblutigen Blutdruckmessung am Menschen. Sie haben gezeigt, daß die Digitalis die Stauungserscheinungen aufheben kann, ohne daß dabei der arterielle Druck steigt (*Sahli* u. a.[2]). Dies ist auch bei der intravenösen Injektion von Digitaliskörpern nicht anders (*Fränkel* und *Schwartz*[3]), und die Beobachtungen bei dieser Applikationsart sind besonders wertvoll, weil sich die Kreislaufveränderungen in diesem Falle mit ähnlicher Raschheit vollziehen wie im Tierexperimente und deshalb der exakten Messung gut zugänglich sind.

[1] *Fränkel*, Münchner med. Woch. 1905, Nr. 32.
[2] *Sahli*, Verh. d. 19. Kongr. f. inn. Med. Berlin 1901; zuletzt *Lang* u. *Manswetowa*, Arch. f. klin. Medizin 1908, Bd. 94, S. 455.
[3] *Fränkel* u. *Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 79.

Veränderte Blut-verteilung.

Wenn die Digitalis also die Stauungen beseitigt, ohne daß sich dabei der Blutdruck nennenswert zu ändern braucht, so darf die Besserung der Kreislaufverhältnisse auch nicht auf eine Steigerung des arteriellen Druckes bezogen werden. Wir sehen vielmehr die Heilwirkung der Digitalis darin, daß die abnorme Blutverteilung und die Stauung zur Norm zurückgeführt werden. Um dies verständlich zu machen, ist es notwendig, daß wir die Digitaliswirkung beim Herzkranken noch besonders betrachten[1].

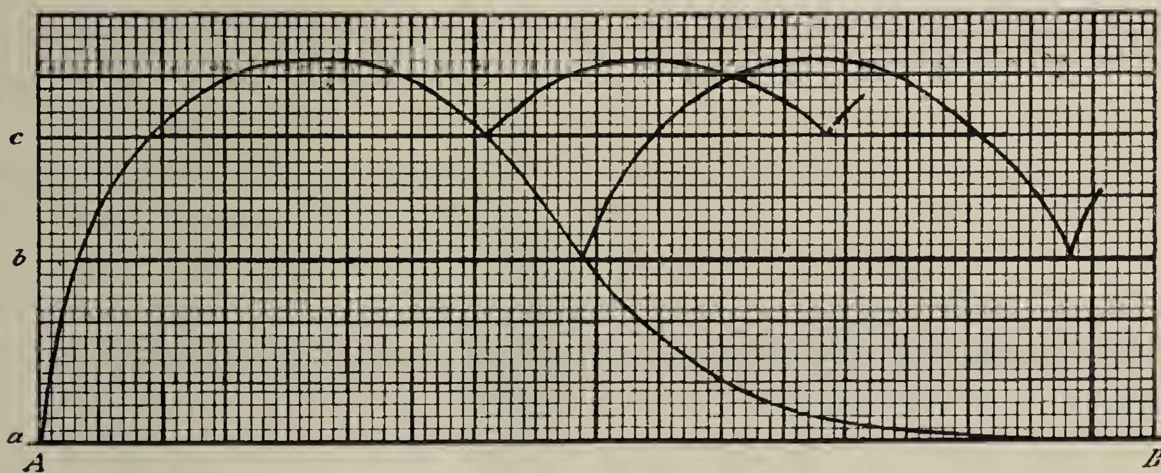
Verhältnisse beim Stauungs-kranken.

Es sind dieselben Grundwirkungen, die den gesunden und gestörten Kreislauf beeinflussen, aber die Folgen gestalten sich bei den pathologisch veränderten Funktionen ganz anders. Es ist schon hervorgehoben, daß die Verhältnisse einer insuffizienten Herztätigkeit ganz besonders geeignet sind, schon die Anfangsstadien der kardialen Digitaliswirkung heilsam in Erscheinung treten zu lassen. Denn hier handelt es sich um die Einwirkung nicht auf eine wie in der Norm optimale, sondern auf eine insuffiziente Ventrikelcontraction. Die Inkongruenz der Leistungen beider Ventrikel wird aufgehoben, indem die Tätigkeit desjenigen Herzteiles verbessert wird, der nicht optimal arbeitet. Dies muß die Umlagerung des Blutes aus den venösen Gebieten, in denen das Blut angestaut war, zur arteriellen Seite des Kreislaufes zur Folge haben.

Pulsverlang-samung unterstützt die Wirkung.

Auch der Verlangsamung der Pulsfrequenz kommt unter pathologischen Verhältnissen eine für die Gesamtleistung des Herzens wesentlich günstigere Bedeutung zu als im gesunden Kreislauf. Beim Herzgesunden bringt die Digitalis die Pulsfrequenz unter die Norm, beim Herzkranken aber — wenigstens als erwünschte Wirkung — meist nur zur Norm. Beides hat aber für den Kreislauf eine ganz andere Bedeutung. Wie die Untersuchungen von *Frank* und von *Hofmann*[2] gezeigt haben, liegt das Optimum für die Leistung bei der normalen Frequenz der Herzschläge. Daß die abnorm rasch einander

Fig. 47.



folgenden Pulse, die man bei Herzkranken beobachtet, für die Förderung des Blutes weniger leisten als eine normale mittlere Pulsfrequenz, das lehrt eine einfache Betrachtung an der Hand des beistehenden,

[1] Vgl. für das Folgende *Gottlieb*, Medizinische Klinik 1906, Nr. 37, S. 955.

[2] *Frank*, Ztschr. f. Biol. 1901, Bd. 41, S. 1, und *Hofmann*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 84, S. 130.

von *Frank*[1] gebrauchten Schemas für die Kurve der Volumänderung des Ventrikels während eines Herzschlages (Fig. 47).

Die Ordinaten in der Zeichnung repräsentieren die Volumina, die Abszisse die Zeit; der höchste Punkt der Kurve entspricht der stärksten Systole. Das in jedem Momente der Systole entleerte, resp. in der Diastole aufgenommene Pulsvolum wird durch die Höhenunterschiede in den Ordinaten veranschaulicht. Bei der normalen Herzfrequenz setzt die neue Zuckung des Herzens erst unterhalb jenes Punktes der Volumkurve *A—B* ein, der einem Maximum der Entleerung des Ventrikels entspricht. Bei einer pathologisch raschen Herztätigkeit hingegen wird die diastolische Ausdehnung unvollständig, weil im Momente des Eintrittes der neuen Contraction, z. B. in der Höhe der Linien *b* und *c*, noch ein Contractionsrest von der einen Systole zurückgeblieben ist, wenn die nächste einsetzt.

Mäßige Pulsfrequenz: Optimum.

Eine geringere Pulsfrequenz gestattet demnach einen vollständigeren Ablauf der ganzen Herzrevolution und eine bessere Neufüllung des Ventrikels. Das Herz leistet in der Zeiteinheit bei einer mittleren Pulsfrequenz nicht bloß mehr als bei einer hohen, sondern es leistet seine Arbeit auch ökonomischer mit diastolischen Erholungspausen, die zum Ersatz der verbrauchten Energie besser genügen. Nun erst, nach der Zurückführung der Pulsfrequenz zur Norm, nützt das Herz seine Contractionsfähigkeit vollständig aus.

Als Ursache der Pulsverlangsamung am Warmblüter haben wir auf S. 296 vorwiegend centrale Vaguswirkung kennen gelernt. Auch am Menschen kommt sie bei längerer Anwendung der Digitalis und nach größeren Gaben sicher in Betracht. Nach kleinen Gaben am herzkranken Menschen macht sich die Erregung des Vaguscentrums als Ursache der Pulsverlangsamung aber im allgemeinen erst später geltend als andere therapeutische Digitaliswirkungen. Auch im Tierexperiment läßt sich nachweisen, daß kleinste Digitalisgaben, welche die Energie der Herzcontractionen bereits deutlich steigern und die Blutverteilung durch Beeinflussung der Gefäße ändern, die Pulsfrequenz noch nicht merklich herabsetzen[2]. Dementsprechend zeigt auch das kreislaufsgesunde Herz des Menschen nach therapeutisch verwendbaren Digitalisgaben noch keine Pulsverlangsamung[3]. Dagegen scheint das kranke Herz für die periphere Wirkung der Digitalis auf den Hemmungsapparat im Herzen empfindlicher zu sein als das gesunde. Zwar wirkt auch im Tierexperiment am Warmblüter Vagusreizung nach Digitalis intensiver und dauernder als vorher (S. 296); beim Herzkranken sind aber offenbar Bedingungen gegeben, welche die Wirkung am peripheren Hemmungsapparat weit mehr hervortreten lassen. *Edens*[4] vermutet, daß mangelhafte Durchblutung der Kranzgefäße und ungenügende Sauerstoffversorgung der hypotrophischen, insuffizienten Herzen die Übererregbarkeit ihrer Vagusendapparate verschulden.

Warum bleibt Blutdrucksteigerung aus?

Die Mäßigung der abnorm hohen Pulsfrequenz wirkt also in gleichem Sinne wie die verstärkte Systole des einzelnen Herzschlages. Deshalb müßte die Digitaliswirkung beim Stauungskranken erst recht zu einer Blutdrucksteigerung führen. In Wirklichkeit steigt aber der

---

[1] *Frank*, a. a. O., Schema auf S. 4.

[2] *Joseph*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 81; *Gottlieb*, Med. Klinik 1913, Nr. 50.

[3] *Fränkel*, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 32.

[4] *E. Edens*, Die Digitalisbehandlung. Berlin-Wien 1916.

Aortendruck trotz der wesentlichen Vergrößerung des Sekundenvolums am Herzkranken dennoch nicht an. Dies muß an den eigenartigen Bedingungen des pathologischen Kreislaufes liegen. Es müssen wichtige Gefäßgebiete weiter werden, als sie vorher in der Stauung waren.

Gefäßkrampf in der Stauung,

Diese Deutung stimmt mit allen Feststellungen über das Verhalten der Gefäßweite in der Stauung überein. In Zuständen ungenügender Herztätigkeit zeigen die Arterien ganz allgemein eine Tendenz zur Constriction. Ihr stärkerer Tonus hält den Blutdruck hoch. Die Ursache dieser Gefäßverengerung ist noch nicht völlig aufgeklärt; sicherlich spielt dabei die asphyktische Beschaffenheit des Blutes durch die Kohlensäureüberladung eine Rolle; auch der Wegfall von reflektorischen Einflüssen, welche sonst bei guter Füllung des Gefäßsystems die peripheren Widerstände herabsetzen (Wirkung des Depressors!), mag in Betracht kommen. Wie dem auch sei, jedenfalls haben wir bei der insuffizienten Herztätigkeit vor der Digitaliswirkung eine Art von Gefäßkrampf anzunehmen.

daher indirekte Gefäßerweiterung.

Wenn sich die Lungencirculation nun unter Digitalis wieder bessert, so fällt die Asphyxie und mit ihr die abnorme Spannung der Gefäße fort, und da das Herz nun auch die Körperarterien wieder besser füllt, so tritt der Depressor als „Ventilnerv" wieder in seine Funktion und erweitert die vorher verengten Gefäße. Digitalis wirkt somit unter solchen pathologischen Verhältnissen indirekt gefäßerweiternd.

Gefäßverengerung?

Anderseits haben wir im Experimente am gesunden Tier auch direkte Gefäßwirkungen der Digitalis kennen gelernt. Kommen auch diese bei der Anwendung therapeutischer Gaben am Herzkranken zur Geltung, oder treten sie erst bei jenen höheren Gaben hervor, die schon toxische Blutdrucksteigerung hervorrufen?

Im Tierexperimente sehen wir jedenfalls die Gefäßverengerung im Gebiete der Darm- und Lebergefäße und die Gefäßerweiterung in der Niere schon nach ganz kleinen Dosen auftreten. Die Gefäßwirkungen folgen der kardialen Wirkung nicht nach, sondern kommen auch nach Gaben zur Beobachtung, die den Blutdruck noch gar nicht nennenswert steigern.

Nach neueren Untersuchungen von *Joseph*[1] läßt sich auch nach kleinen Digitalisgaben, welche den therapeutischen vergleichbar sind ($^1/_{20}$—$^1/_{30}$ der letalen Gabe bei intravenöser Injektion), neben der Vergrößerung der Kammerdruckkurven stets eine Änderung der Gefäßweite in Niere und Darm beobachten. Immer wirkte die Digitalisinjektion auf Herz und auf Gefäße. Eine langdauernde Verengerung der Darmgefäße war der häufigste und mächtigste Effekt. Die Nierengefäße wurden durch solche kleine Gaben in den meisten Fällen erweitert (vgl. Fig. 48 auf S. 332 u. 333).

Ein Vergleich der relativen Empfindlichkeit der Gefäße und des Herzens läßt sich auch bei Durchströmung der überlebenden Organe ziehen[2] und ergibt, daß eine Digitoxin- oder Strophanthinkonzentration, welche innerhalb weniger

---

[1] *Joseph*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 81.

[2] *Fahrenkamp*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 367; vgl. auch *Gottlieb*, Therap. Monatshefte 1912, S. 479.

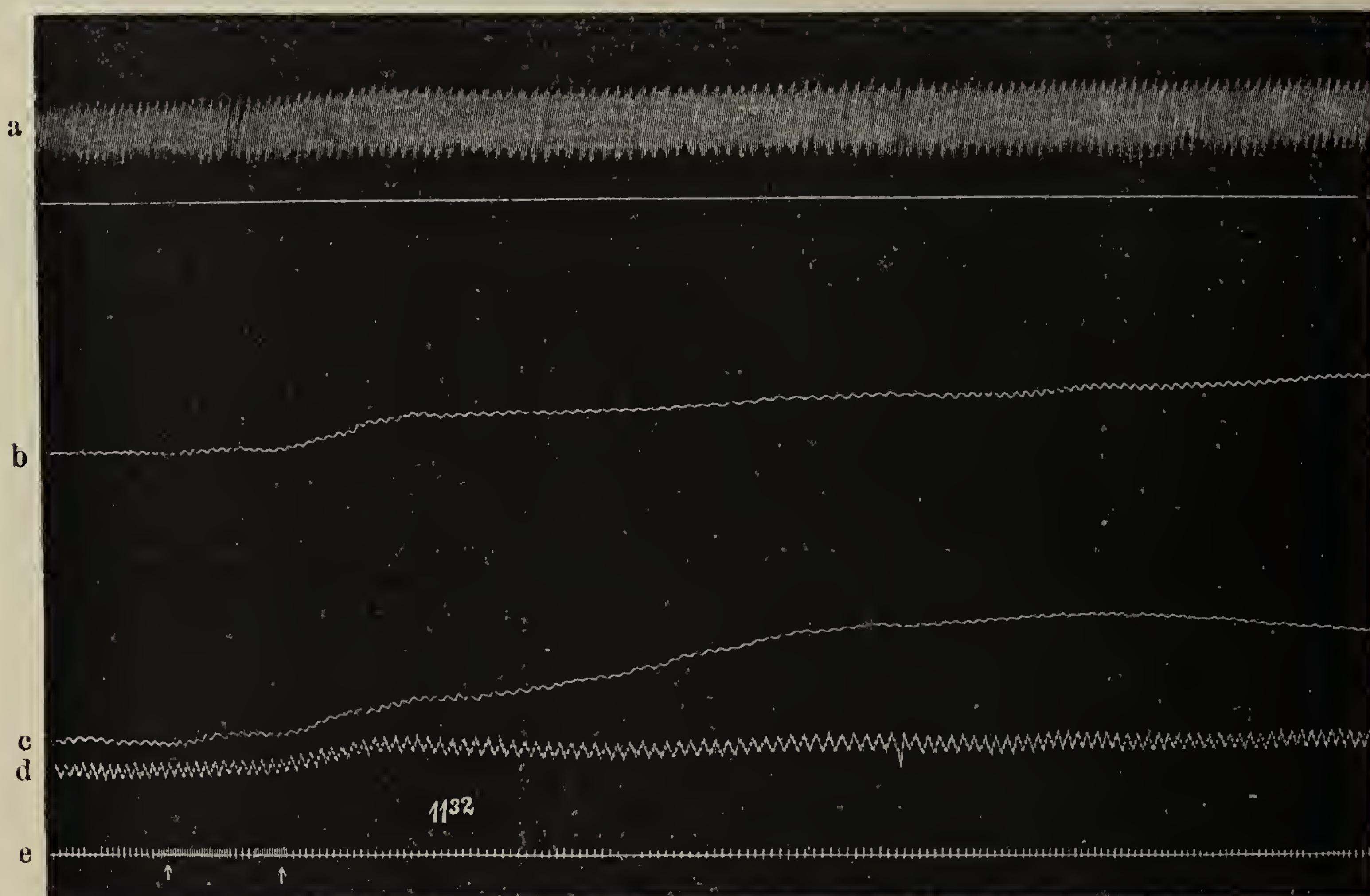
Minuten die Darmgefäße zur Verengerung und zugleich die Nierengefäße zur Erweiterung bringt, längere Zeit durch das Herz circulieren kann ohne dasselbe zu schädigen. In derselben Zeit der Durchströmung treten einerseits die Gefäßveränderungen auf, und zeigt das Herz eine Verstärkung seiner Systolen und eine Vergrößerung seines Minutenvolums.

Neben kardialer Wirkung

Verengerung der Darm- und Lebergefäße.

Am stauungskranken Menschen scheint die kardiale Wirkung der Digitalis das Wesentlichste zu sein. Doch weist das Bild der Stauung, wie z. B. *Sahli*[1] hervorgehoben hat, nicht bloß auf eine Überfüllung der großen Venen hin, sondern auch auf Überfüllung des Pfortaderkreislaufes, der Leber- und Darmgefäße, und die Verengerung dieser Gefäßgebiete, die bekanntlich besonders große Blut-

Fig. 48. *Einwirkung kleiner Digitalisgaben ($^1/_{10}$ letale Dosis Digipuratum*



Bei ↑ ↑ 11[31] Injektion. a: Innendruck des linken Ventrikels,

mengen in sich aufnehmen können, muß dem Herzen in der Digitaliswirkung helfen, das dort stagnierende Blut wieder in Bewegung zu setzen und andere Gefäßgebiete reichlicher zu füllen.

Die Erweiterung der Nierengefäße begünstigt dabei die Durchblutung der Niere und dadurch die Diurese. Da aber größere Digitalisgaben auf die Nierengefäße eher verengernd wirken, so erscheinen neuere Beobachtungen (*A. W. Meyer*[2]) verständlich, daß größere Digitalisgaben in Fällen von Nephritis, bei denen wir eine Überempfindlichkeit der Gefäße der Niere vermuten dürfen, die Diurese sogar beeinträchtigen können. Es liegt nahe, dabei einen Umschlag der primären Erweiterung in eine Verengerung der Nierengefäße anzunehmen.

Man hat gegen die Beteiligung der Gefäße an der Digitaliswirkung den Einwand erhoben, daß die Gefäßverengerung dem Herzen eine große Aufgabe auf-

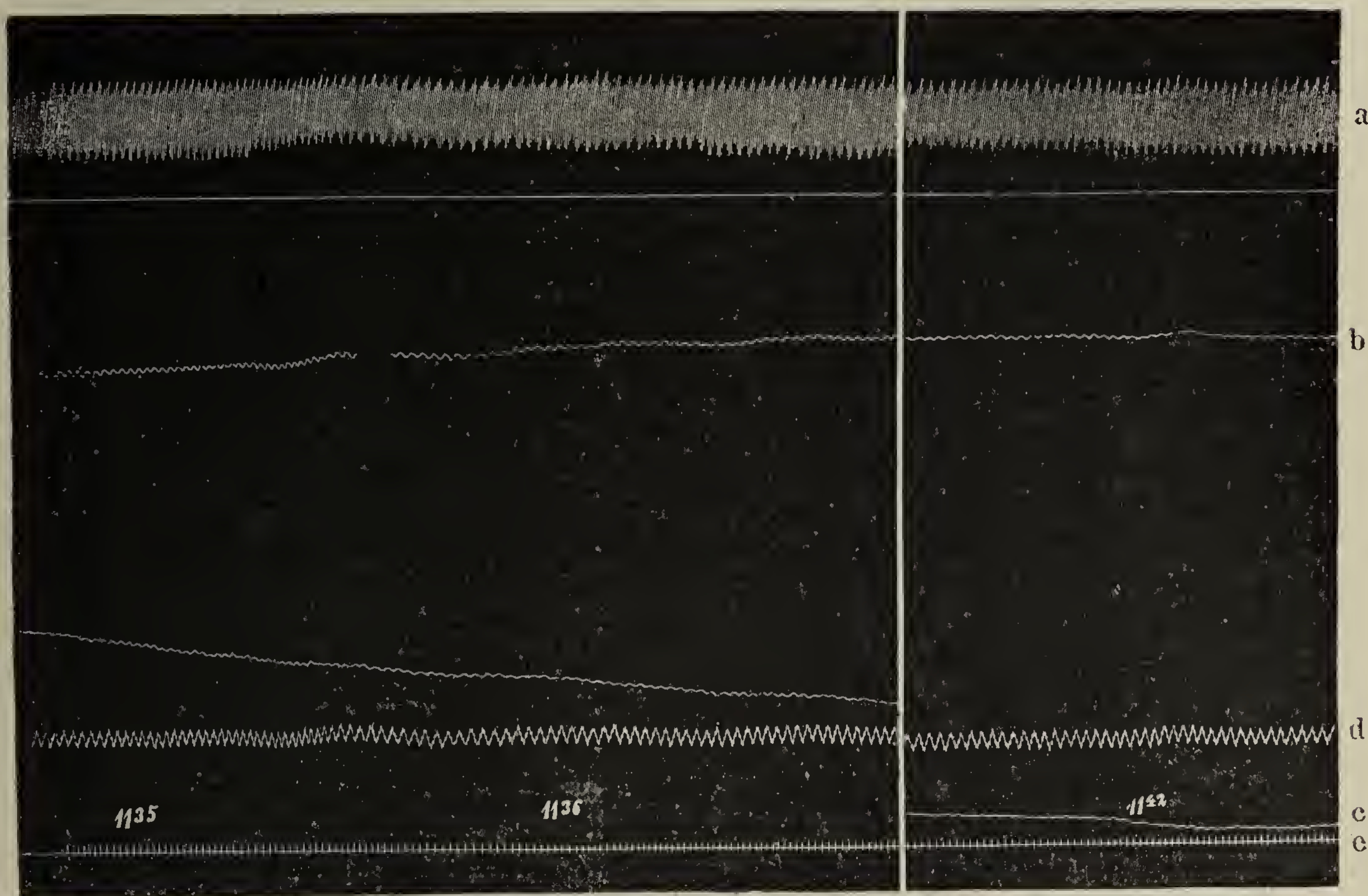
[1] *Sahli*, Verhandl. des 21. Kongr. für innere Medizin. Berlin 1901.
[2] *A. W. Meyer*, Die Digitalistherapie. Jena 1913.

bürden müßte. Die Digitalissubstanzen wären demnach schlechte Herzmittel, wenn sie den Widerstand für die Entleerung des Herzens vergrößerten. Dieser Einwand wäre berechtigt, wenn es sich um eine allgemeine Gefäßverengerung handeln würde. Nach kleinen Gaben sehen wir aber im wesentlichen nur eine Verengerung der Darmgefäße, die der verengernden Wirkung der Digitalissubstanzen am zugänglichsten sind. Da das Blut aus Darm und Leber in andere Gefäßgebiete, die durch die gleichen Gaben noch nicht beeinflußt oder — wie die Nierengefäße — sogar erweitert werden, hinübergedrängt werden kann, so braucht der Widerstand im Gesamtquerschnitt nicht stärker zuzunehmen, als der größeren Leistungsfähigkeit des Herzens in der Digitaliswirkung entspricht.

Verhalten der Nierengefäße.

Ein zweiter, schwerwiegender Einwand ließ sich aus dem Verhalten der Diurese herleiten, solange man das abweichende Verhalten der Nierengefäße nicht

intravenös) auf Kammerdruckkurve und auf Nieren- und Darmgefäße.



b: Nierenvolum, c: Darmvolum, d: Blutdruck.

kannte. Die Zunahme der Harnsekretion sprach gegen eine Gefäßverengerung in der Niere, denn eine Verminderung des Blutstromes in der Niere führt sonst zu einer Verminderung der Harnsekretion. Nun ist aber durch Feststellungen von *Loewi* u. *Jonescu*[1] gezeigt worden, daß die Nierengefäße den kleinen Gaben von Digitalissubstanzen gegenüber, die therapeutisch in Betracht kommen, anders reagieren als die Darmgefäße. Die Darmgefäße werden schon durch sehr kleine Strophanthingaben verengt. Derartig kleine Gaben, die überhaupt noch keinen oder nur einen minimalen Einfluß auf die Höhe des Blutdruckes ausüben, wirken aber schon diuretisch. Auch die überlebenden Nierengefäße werden durch geringe Konzentrationen von Digitalissubstanzen erweitert, während sich die Darmgefäße verengen; eine Verengerung der Nierengefäße tritt erst nach größeren Gaben ein (vgl. S. 319). Das Gefäßgebiet der Niere gehört somit zu denjenigen Provinzen, denen das aus den primär verengten Darm- und Lebergefäßen verdrängte Blut zu gute kommt.

Folgen der Gefäßwirkung.

Gefäßwirkungen können somit sehr wohl bei der therapeutischen Digitalismedikation eine Rolle spielen. Durch das Vorwiegen der Ge-

[1] *Loewi* u. *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 71.

fäßverengerung in den Darmgefäßen entstünde eine zweite Umlagerung des Blutes bei der Stauung, indem dasselbe nicht bloß aus den venösen in die arteriellen Kreislaufgebiete, sondern gleichzeitig auch aus dem Darm und der Leber in die anderen Teile des Körperkreislaufes befördert würde.

Veränderungen der Blutverteilung durch Digitalis.

Wir werden somit durch die Betrachtung der pathologischen Kreislaufverhältnisse zu der folgenden Auffassung von dem Heilerfolg der Digitalis geführt. Die Digitalis befähigt die insuffizient gewordene Herzkammer wieder zu vollständigerer Contraction. Dadurch beseitigt sie indirekt auch die sekundäre Verengung größerer Gefäßgebiete, die in der Stauung den Blutdruck hochgehalten hat. Mit dem Eintritte suffizienter Herztätigkeit werden die Druck- und Strömungsverhältnisse wieder normal. Das in den venösen Gebieten angehäufte Blut wird in die arteriellen übergeführt. Die Gefäßverengerung in den Darm- und Lebergefäßen verdrängt das in ihnen angehäufte Blut, und andere Gefäßgebiete, z. B. das der Niere, des Gehirns und der Körperperipherie, erfahren eine bessere Durchblutung. Die pathologische Blutverteilung wird zur Norm zurückgeführt. Auf diese Weise kann man sich die Beseitigung der Stauung und die Verbesserung der Blutverteilung für jene Fälle erklären, in denen im wesentlichen Insuffizienz der Contraction die Ursache der Störung bildet.

Da die Digitalis auch unabhängig von der Beeinflussung der Contractilität auf den Tonus des Herzens einwirkt (S. 293), ist es auch verständlich, daß sich akut überdehnte und dauernd dilatierte Herzen selbst in solchen Fällen, in denen ausgeprägte Zeichen von Insuffizienz der Herztätigkeit fehlen, unter Digitalismedikation allmählich verkleinern (*R. Kaufmann* u. *H. H. Meyer*[1]).

Anders ist die Heilwirkung der Digitalis bei den durch primäre Erkrankungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems hervorgerufenen Arhythmien aufzufassen. Zwar werden auch die extrasystolischen Arhythmien, welche als Begleiterscheinung der insuffizienten Herztätigkeit durch heterotope Reize in den sekundären und tertiären Centren entstehen, durch Digitalismedikation meist günstig beeinflußt. Die Verlangsamung der Pulsfrequenz ist in diesen Fällen die Folge centraler Vaguserregung und gesteigerter peripherer Vaguserregbarkeit.

Besonders ausgeprägt ist der Erfolg der Digitalistherapie aber bei jener wichtigsten und — abgesehen von der gewöhnlichen Extrasystolie — auch häufigsten Rhythmusstörung, die auf sehr zahlreichen Contractionen der Vorhöfe (200—400 Erregungen in der Minute) beruht: der Vorhofstachysystolie und dem Vorhofflimmern. Dabei handelt es sich nicht um ein primäres Versagen der Contractionsfähigkeit der Kammern, wie etwa bei der Kompensationsstörung eines hypertrophischen Herzens oder wie bei einer muskulären Insuffizienz, sondern um eine schwere Störung von Ort und Tempo der Reizbildung. Es sind dies Fälle mit meist hoher Kammerfrequenz, die von einer besonderen Form der Arhythmie begleitet ist, welche man nach einem alten klinischen Begriff als Delirium cordis, neuerdings als Arhythmia perpetua oder als Pulsus irregularis

---

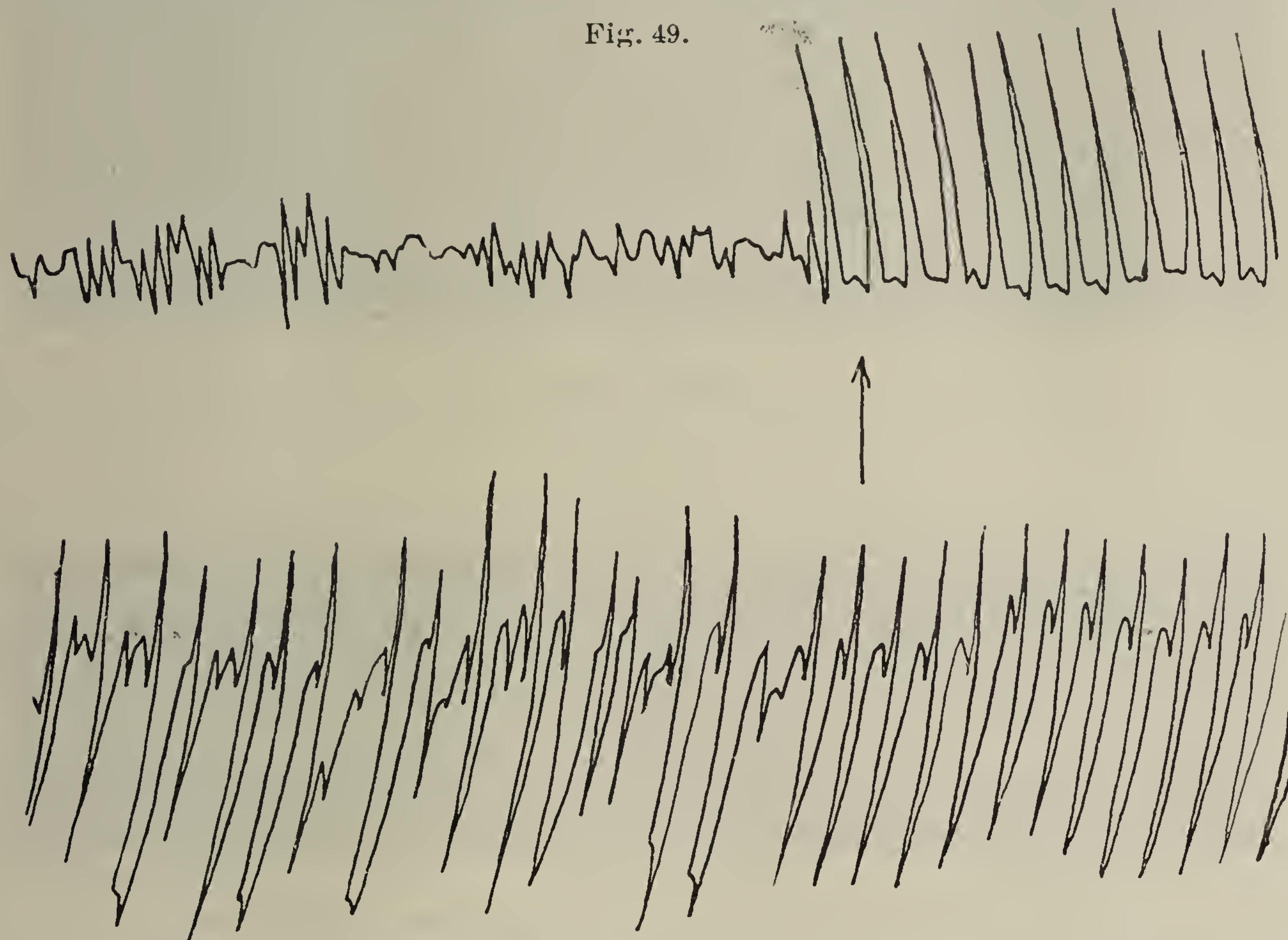
[1] *R. Kaufmann* u. *H. H. Meyer*, Med. Klinik 1917, Nr. 44.

perpetuus[1] bezeichnet. Charakteristisch für diese Formen der Arhythmie ist die weitgehende Inkongruenz zwischen den frequenten und völlig regellosen Herzcontractionen und den oft wenig zahlreichen, am Radialpuls fühlbaren Schlägen: die „frustranen Contractionen". Die elektrokardiographischen Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich dabei meist um einen Zustand handelt, dessen extreme Ausprägung im Tierexperiment als Vorhofflattern und Vorhofflimmern beobachtet werden kann.

Vorhofflimmern.

Es ist schon auf S. 281 erwähnt, daß durch elektrische Reizung des Vorhofs völlig unkoordinierte und einander ungemein rasch folgende Contractionen seiner einzelnen Muskelbündel ausgelöst werden. Dadurch wird der Vorhof zwar zur aktiven Entleerung seines Inhaltes unfähig;

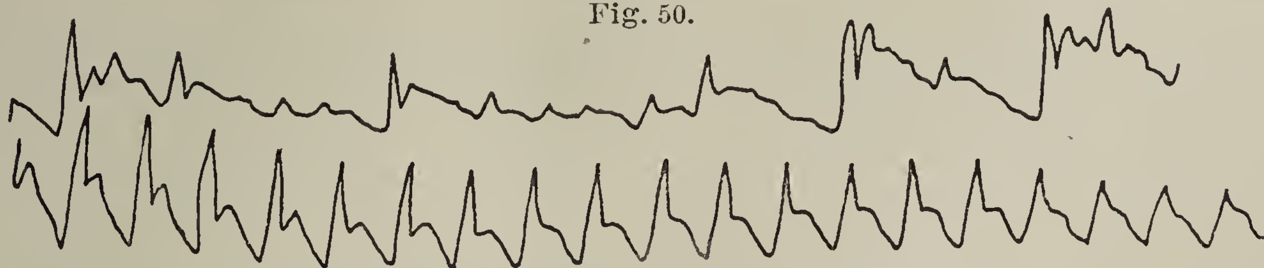
Fig. 49.



Vorhofflimmern beim Hunde (nach Cushny)
von rechts nach links zu lesen. Obere Kurve rechter Vorhof rechts normal, beim Pfeil elektrische Reizung und nachfolgendes Flattern. Untere Kurve Bewegungen des rechten Ventrikels.

die Tätigkeit der Kammern bleibt jedoch bestehen und genügt zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs. Das Vorhofflimmern kann z. B. am Hunde (vgl. Fig. 49) stundenlang andauern. Wie *Cushny* und *Edmunds*[2] zuerst fanden, gleicht die Pulskurve des Hundes während des Vorhof-

Fig. 50.



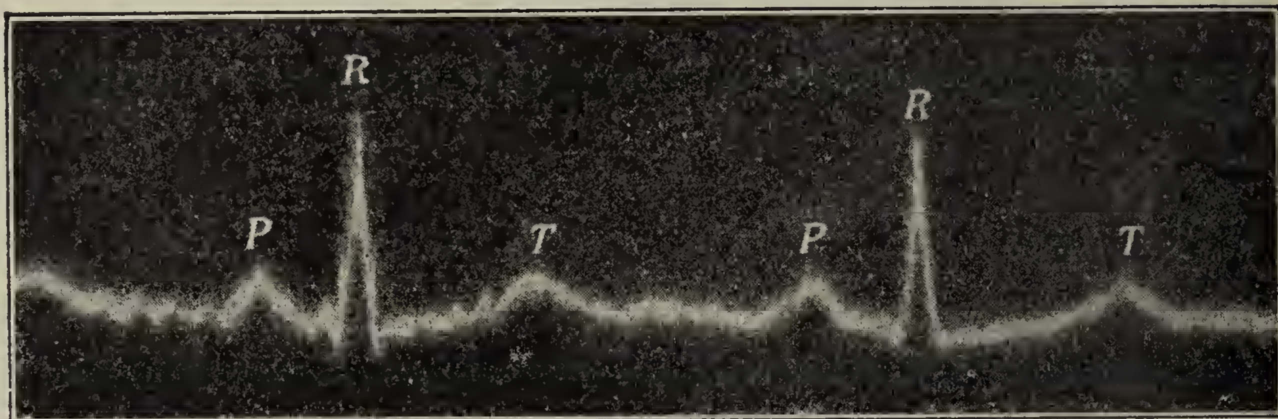
Carotiskurve vom Hunde (nach Cushny und Edmunds).
Die untere Kurve normaler Puls, obere Kurve Carotispuls während des Vorhofflimmerns.

[1] Vgl. dazu *Fahrenkamp*, D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 112, S. 302; *D. Gerhardt*, ebenda 1916, Bd. 118, S. 529; *Weil*, ebenda 1916, Bd. 119, S. 39, sowie *Wenckebach*, Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig-Berlin 1916.

[2] *Cushny* u. *Edmunds*, Amer. Journal med. Sciences, Jan. 1906; *Cushny*, ebenda, Juni 1911.

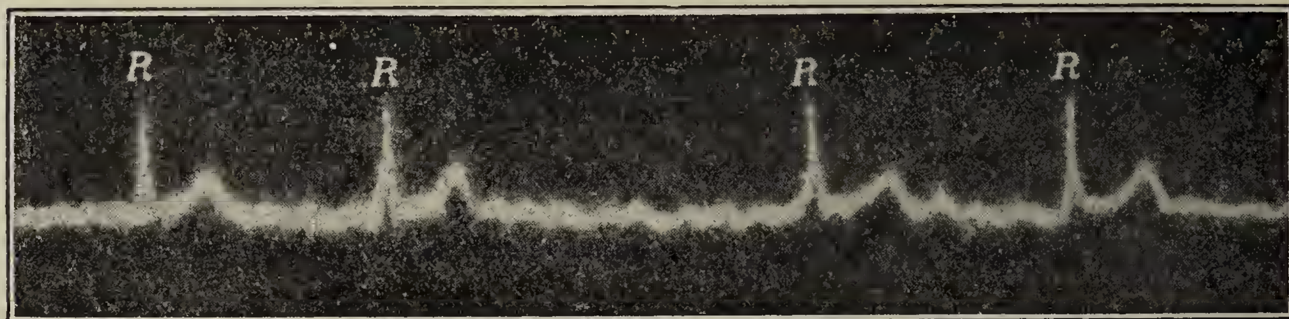
flimmerns durchaus der Radialiskurve, die man in vielen Fällen von Delirium cordis am Menschen findet (vgl. Fig. 50). *Rothberger* und *Winterberg*[1] und *Lewis*[2] haben dann gezeigt, daß, wie auf dem Elektrokardiogramm des Vorhofflimmerns im Tierexperimente, auch in den vorgeschrittenen Stadien der Arhythmia perpetua des Menschen die für die Vorhofcontraction charakteristische Zacke P völlig fehlt, während an ihrer Stelle eine sehr große Anzahl ungemein schwacher elektrischer

Fig. 51.



Normales Elektrokardiogramm.

Fig. 52.



Elektrokardiogramm des Hundeherzens bei Vorhofflimmern (nach Lewis).

Erregungen auftreten. Der Ablauf der zur Kammercontraction zugehörigen Aktionsströme verhält sich während des Vorhofflatterns normal, nur sind, entsprechend der Irregularität der Herztätigkeit, die Reizperioden völlig regellos.

Das Vorhofflimmern und sein Vorläufer, die Vorhofstachysystolie, müssen auf sehr zahlreiche heterotope Vorhofserregungen zurückgeführt werden, die anstatt an normaler Stelle, im Sinusknoten, an anderen Teilen der Vorhofswandung entstehen[3]. Die Überleitung dieser abnormen Erregungen auf die Kammern erfolgt ganz unregelmäßig, aber viel zu häufig, als daß die Kammern auf jede sie erreichende Erregung mit einer ausgiebigen Contraction antworten könnten. Die Digitalismedikation beseitigt die Vorhofstachysystolie nicht, ja steigert sie sogar mitunter zum Vorhofflimmern, aber Digitalis erschwert die Reizleitung und verringert dadurch die Anzahl der die Kammer vom Vorhof aus erreichenden

[1] *Rothberger* u. *Winterberg*. *Pflügers* Arch. 1915, Bd. 160, S. 42.
[2] *Lewis*, Heart 1910, Bd. 1, S. 306.
[3] Vgl. dazu *Krehl*, Pathologische Physiologie 1918, S. 443.

Reize[1]. Schon kleine Digitalisgaben sind so im stande, Verlangsamung und weitgehende Regularisierung der vorher völlig arhythmischen und stark beschleunigten Kammerpulse herbeizuführen. Da aber eine allzu rasche und unregelmäßige Tätigkeit der Kammern für die Leistung des Kreislaufmotors minderwertig ist, und eine geringere Anzahl kräftiger Pulse mehr fördert (vgl. S. 329), so erklärt sich die günstige Wirkung der Digitalis in solchen Fällen schon allein aus der Pulsverlangsamung, die das Mittel hervorruft.

Wir wissen, daß die Pulsverlangsamung durch Digitalis beim Säugetier auf Vaguserregung beruht (S. 296). Vagusreiz hemmt aber nicht bloß die Reizbildung im Sinusknoten, sondern unterdrückt auch die Reizleitung vom Vorhof zur Kammer. Nach toxischen Digitalisdosen kann dies sogar zum Herzblock führen, d. h. bis zur völligen Absperrung aller vom Vorhof auf die Kammern übergehenden Erregungen. Therapeutisch verwertbar ist die teilweise Abhaltung der schwächeren Erregungen, so daß nur seltenere und stärkere Kammercontractionen auftreten.

Übererregbarkeit der Vagusapparate.

Daß die Digitalisanwendung gerade bei diesen Formen der Arhythmie schon nach kleinen Gaben die krankhaften Vorhofserregungen abschwächt und die Reizleitung zu den Kammern erschwert, wird dadurch verständlich, daß mit dem Krankheitsbilde der Arhythmia perpetua eine Übererregbarkeit des kardialen Vagusapparates verbunden zu sein scheint. Auch Vagusreizung im Tierexperiment[2] und Vagusdruck am Halse beim Menschen[3] schwächen die heterotopen Erregungen im Vorhof und halten sie vom Übergang auf die Kammern ab; sie wirken deshalb bei der Arhythmia perpetua für kurze Zeit, wie Digitalis für längere Dauer[4]. Die besondere Übererregbarkeit des Hemmungsapparates, die sich in vielen Fällen von Vorhofstachysystolie durch den Vagusdruckversuch kundgibt, macht es verständlich, daß solche Herzen auch gegen die vagusartige Wirkung der Digitalis eine gesteigerte Empfindlichkeit aufweisen.

Die richtig dosierte Digitalismedikation stellt somit gerade bei der Vorhofstachysystolie leicht einen bestimmten Grad von Überleitungserschwerung her und hält denselben lange Zeit fest. Allerdings besteht dabei auch die Gefahr, durch eine zu weit gehende Einwirkung des Mittels einen Herzblock und dadurch zu starke Pulsverlangsamung und Verschlechterung der Kreislaufsverhältnisse zu erzeugen[5].

Die Übererregbarkeit der Vagusapparate im Herzen schafft in den typischen Fällen von Arhythmia perpetua besonders günstige Bedingungen für die Wirkung der Digitalis gerade an diesem Angriffspunkte. Deshalb

---

[1] *Lewis*, British med. Journ. 1910, S. 1670; *Cushny*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 16.

[2] *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 117, S. 223.

[3] *Wenckebach*, British med. Journ. 1910, S. 1604.

[4] *Fahrenkamp*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 120, S. 1, und *Weil*, ebenda 1916, Bd. 119, S. 39.

[5] *Fahrenkamp*, a. a. O. Daraus ergibt sich die klinische Folgerung, daß Fälle von Arhythmia perpetua mit sehr frequenten Kammerpulsen gute Aussichten für die Digitalistherapie geben, daß aber bei schon drohendem Herzblock — Vorhofflimmern mit langsamen Kammerpulsen — die bestehende Störung durch die gleichgerichtete Digitaliswirkung noch gesteigert werden kann.

tritt die vagusartige Digitaliswirkung hier weit stärker hervor und führt schon nach kleinen Gaben und rascher zur Pulsverlangsamung als am rhythmusnormalen Herzen oder als am extrasystolisch arhythmischen Herzen. Auch hier sehen wir also wieder wie bei der Beeinflussung der systolischen Contractilität, daß die gleichen Eigenschaften des Mittels, die sich auch am gesunden Herzen nachweisen lassen, bei der Einwirkung auf pathologisch veränderte Herzen ein ganz anderes Ausmaß ihrer Folgen zeitigen: wie die Steigerung der Contractilität erst bei insuffizienter Contraction eines Herzteiles erhöhte Bedeutung gewinnt, so auch die vagusartige Digitaliswirkung bei der auf Vorhofstachysystolie beruhenden Rhythmusstörung.

Chinin bei Arhythmia perpetua.

Wie *Wenckebach,* ausgehend von alten Erfahrungen über Chinin als Kreislaufgift, fand, vermag auch das Chinin in einzelnen Fällen die Arhythmia perpetua zu bekämpfen[1]. Noch wirksamer ist nach neuen Beobachtungen von *W. Frey,* das Chinidin oder Conchinin, die rechtsdrehende Isomere des Chinins[2], die nach *Santesson, Veley* und *Waller*[3] für das Herz weniger toxisch ist als Chinin. Nach *v. Bergmann*[2] beseitigt es nicht bloß wie Digitalis durch Erschwerung der Überleitung die Folgen der Vorhofstachysystolie für den Kammerpuls, sondern beseitigt in vielen Fällen das Vorhofflimmern selbst und führt zur Wiederherstellung des normalen Sinusrhythmus. Nun sind bisher für die Chiningruppe nur herzlähmende Wirkungen gesichert[4]. Chinin und Chinidin setzen wie die Contractilität so auch die Reizbildung und Reizbarkeit des Herzens herab; doch sind die verschiedenen Centren der Reizbildung verschieden empfindlich; der normal führende Sinusknoten scheint am widerstandsfähigsten zu sein, so daß erst größere Gaben die normale Pulsfrequenz herabsetzen[5]. Wenn die krankhafte heterotope Reizbildung in den Vorhöfen schon durch kleinere Gaben (3—5mal täglich 0·2 *g* Chinidin während höchstens 5 Tagen) beseitigt werden kann, so liegt es nahe, den Heilerfolg auf Herabsetzung von Reizbildung und Reizbarkeit empfindlicher sekundärer Centren zu beziehen.

Digitalispräparate, ihre Anwendung und Dosierung[6].

Die Digitalisblätter waren in England als Volksmittel gegen Wassersucht in Gebrauch, das Mittel war aber in Vergessenheit geraten, bis *Withering*[7] in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts seine große Bedeutung richtig würdigte und nach 10jähriger Erfahrung seine Erfolge der ärztlichen Welt bekanntgab. Seine mustergültige Monographie ist 1786 ins Deutsche übersetzt worden. Die Hauptschuld daran, daß die Anwendungsweise der seit mehr als 125 Jahren benutzten Droge noch nicht nach allgemein anerkannten und völlig gesicherten

[1] *Wenckebach,* Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig-Berlin 1914 und Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 22.

[2] *W. Frey,* Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 18 und Nr. 36; *v. Bergmann,* Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 26.

[3] *Santesson,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 321; *Veley* u. *Waller,* Journ. of Physiol. 1909, Bd. 39, Proc. S. 19.

[4] Vgl. *Biberfeld,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 361.

[5] *Santesson,* a. a. O.; *F. B. Hofmann,* Zeitschr. f. Biol. 1915, Bd. 66, S. 293, *Hecht* u. *Zweig,* Wiener klin. Wochenschr. 1917.

[6] Vgl. darüber insbesondere *A. Fraenkel,* „Über Digitalistherapie“, Ergebnisse der inneren Medizin 1908, Bd. 1; *Arthur W. Meyer,* „Die Digitalistherapie“, Jena 1912; *Romberg,* Münchner med. Woch. 1913. Nr. 1; *Janeway,* Referat a. d. internat. med. Kongreß, London 1913, sowie *Krehl,* in „Erkrankungen des Herzmuskels etc.“, Wien u. Leipzig 1913, S. 248 ff., sowie *Edens,* „Die Digitalisbehandlung“. Wien-Berlin 1916.

[7] *Withering,* Abhandlung vom roten Fingerhut. Aus dem Englischen: On account of the foxclove. Leipzig 1786.

Regeln erfolgt, sondern vielfach der subjektiven Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen ist, trägt der Umstand, daß man bis in die neueste Zeit bei der Dosierung der Folia Digitalis nicht genügend berücksichtigt hat, wie sehr der Gehalt der Blätter an wirksamen Bestandteilen je nach dem Standort der Pflanze und je nach verschiedenen Jahrgängen und nach dem Alter der Droge schwankt. Diese Unterschiede in der Wirkungsstärke der Digitalis verschiedener Landstriche ist zwar den Klinikern schon längere Zeit bekannt, die Erkenntnis ist aber erst in den letzten Jahren experimentell näher verfolgt worden und hat zur Einführung der physiologisch dosierten Präparate geführt.

Wirksame Bestandteile.

Die wirksamen Bestandteile von Digitalis purpurea und anderer Digitalisarten sind Glykoside. Ihre chemische Konstitution ist noch nicht aufgeklärt. Doch ist erwiesen, daß auch den anderen, bei ihrer Spaltung neben Zucker entstehenden Paarlingen die charakteristische Herzwirkung zukommt; nur erfolgt durch die Zuckeranlagerung eine bedeutende Zunahme der Wirksamkeit[1]. Als sicher chemisch einheitliche Substanz aus den Digitalisblättern ist bisher nur das Digitoxin *Schmiedebergs*[2] zu betrachten. Alle „Aktivglykoside" der Blätter stehen einander offenbar nahe und sind, da specifische Fällungsreaktionen fehlen, nur nach ihren verschiedenen Löslichkeiten in Fraktionen trennbar. Das gut krystallisierende Digitoxin ist in Wasser ganz unlöslich, löst sich auch in Alkohol schwer, leicht aber in Chloroform. Der Chloroformfraktion gehören neben ihm noch andere Körper an. Dahin gehört das „Digitalin" *Schmiedebergs*[2], eine in Wasser schwer lösliche Glykosidfraktion, die bei den meisten Präparaten dieser Darstellung nicht als einheitlich anzusehen ist. In Wasser schwer löslich (1:600) und in Chloroform leicht löslich ist ein Glykosidanteil, den *Kraft*[3] als „Gitalin" beschrieben hat. Auch dieses ist noch kein einheitlicher Körper, genügt aber nach *Straub*[4] den Anforderungen gleichartiger Zusammensetzungen. Als wasserlöslich geht es in wässerige Auszüge der Blätter über und läßt sich mit Chloroform daraus ausschütteln. Da sich das Gitalin aber beim Erhitzen seiner wässerigen Lösungen unter Abscheidung des ganz wasserunlöslichen und unwirksamen Anhydrogitalin zum Teil zersetzt, so ist es ohne Verlust nur aus dem Kaltwasserextrakt, aber nicht aus dem Infus zu gewinnen. Endlich finden sich in der mit Chloroform völlig ausgeschüttelten wässerigen Lösung der Blätterbestandteile auch noch gut wasserlösliche, leicht zersetzliche Glykoside, die Digitaleine, deren Reindarstellung noch nicht geglückt ist[5].

Von der Gesamtwirkung der herzaktiven Glykoside, die in guten Blättern etwa zu 1% erhalten sind[6], entfällt ungefähr ein Drittel auf

[1] *W. Straub*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 75, S. 132; vgl. auch *Hedbom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 317, und *Gröber*, ebenda 1913, Bd. 72, S. 317.

[2] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, S. 16; vgl. *Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88.

[3] *Kraft*, Arch. der Pharmazie, Bd. 250, S. 118, und *Kiliani*, ebenda 1913, Bd. 251, S. 562.

[4] *Straub*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 10.

[5] Vgl. *Kiliani* u. *Windaus*, Arch. der Pharmazie, Bd. 237, S. 465.

[6] Über den Gehalt ein- und zweijähriger Pflanzen vgl. *W. Straub*, Arch. der Pharmazie 1918, Bd. 255, S. 198 und 1918, Bd. 256, S. 196.

das stark wirksame Digitoxin, ein Drittel auf die Gitalinfraktion und ein letztes Drittel auf die noch wenig gekannten Digitaleine[1].

Die Digitalisblätter enthalten die Glykoside höchstwahrscheinlich nicht frei, sondern an andere Pflanzenbestandteile gebunden, und durch diese Bindungsverhältnisse wird auch die Löslichkeit, z. B. des in reinem Zustande völlig wasserunlöslichen Digitoxins in den wässerigen Auszügen bedingt. Die gesamten Glykoside können aus der Droge in Form ihrer Tannoidverbindungen isoliert werden als ein gelblichgraues Pulver, das in verdünnten Alkalien leicht löslich, in verdünnten Säuren schwer löslich ist[2]. Das Extractum Digitalis depuratum (Digipurat) ist eine fast reine Lösung dieser „Digitannoide".

Unter dem Namen Digalen kommt die glycerinig-wässerige Lösung eines noch ungenügend charakterisierten wirksamen Körpers in den Handel, der nach *Cloetta*[3] vom Digitoxin verschieden sein soll und als Digitoxinum solubile bezeichnet wird. *Kiliani*[3] hat jedoch das Digalen für ein unreines Digitalein erklärt. Wahrscheinlich besteht es größtenteils aus dem Gitalin *Krafts*.

Außer diesen therapeutisch wertvollen Bestandteilen sind in der Droge noch verschiedene, sehr gut wasserlösliche, saponinartige Substanzen (Digitonine *Schmiedebergs*[4] oder Digitsaponine nach *Kraft*[5]) enthalten, die im Sinne der Digitaliswirkung nicht in Betracht kommen, aber als gewebsreizende Substanzen die bei der Digitalistherapie häufig auftretenden Magenstörungen mit veranlassen[6].

Pharmakologische Wertbestimmung. Der Digitoxingehalt einer Blättersorte ist chemisch bestimmbar. Derselbe geht aber nicht der Wirkungsstärke der Blätter parallel, wie dies vergleichende Untersuchungen von *Ziegenbein*, von *Focke*[7] u. a. ergeben haben. Die Blätter besitzen vielmehr eine erheblich höhere Wirkungsstärke, als dem Digitoxin allein entspricht. Eine chemische Bestimmung der anderen Glykoside steht aber nicht zur Verfügung. Deshalb ist nur eine pharmakologische Methode der Wertbestimmung möglich.

Ihre Notwendigkeit. Eine Feststellung des Wirkungswertes der Digitalis und ihrer galenischen Präparate ist notwendig, weil dieselben sehr große Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke aufweisen. *Ziegenbein* (l. c.) hat gezeigt, daß die Blätter ein- und desselben Jahrgangs je nach ihrem Standort um 100—200% differieren. Von noch größerer Bedeutung ist das Alter der Digitalisblätter. Wie *Focke*[8] fand, geht unter Umständen während der Aufbewahrung im Laufe eines Jahres die Wirkungsstärke der Blätter auf ein Viertel des alten Wertes zurück. Bei diesen Verschiedenheiten in der Wertigkeit der Blätter sind die großen Schwankungen der Wirkungsstärke galenischer Präparate erst recht verständlich. *Fränkel*[9] fand z. B. bei verschiedenen Digitalistinkturen Unterschiede von 1 : 4. Bei keinem anderen Arzneimittel ist

---

[1] *W. Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 18, S. 52, und *E. Meyer*, ebenda 1917, Bd. 81, S. 261.

[2] Vgl. *Gottlieb* u. *Tambach*, Münchner med. Woch. 1911, Nr. 1; vgl. dazu *W. Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 82, S. 327.

[3] *Cloetta*, Münchner med. W. 1904, Nr. 33, S. 1466; *Kiliani*, ebenda 1907, Nr. 18.

[4] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, S. 16.

[5] *Kraft*, Arch. der Pharmazie, Bd. 250, S. 118, und *Kiliani*, ebenda, 1913, Bd. 251, S. 562.

[6] Vgl. *Holste*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 457.

[7] *Ziegenbein*, Arch. f. Pharm. 1902, Bd. 240, H. 6, S. 454; *Focke*, ebenda, Okt. 1903, Bd. 241, S. 669.

[8] *Focke*, Arch. f. Pharm. 1903, Bd. 241, S. 669, und Therap. d. Gegenw., Juni 1904.

[9] *Fränkel*, Therap. d. Gegenw., März 1902.

daher die Forderung so dringend, die inkonstant zusammengesetzte Droge durch reine Substanzen oder durch Präparate von bekannter Wirkungsstärke zu ersetzen. Nur dann kann die Handhabung der Digitalistherapie eine sichere sein.

Ihre Methodik.

Es gelingt mit einer für den praktischen Zweck ausreichenden Genauigkeit, Digitalisblätter oder Digitalispräparate auf ihren physiologischen Wirkungswert zu prüfen, indem man die unterste Grenzdosis bestimmt, die innerhalb einer Stunde nach der Injektion in den Lymphsack einer Rana temporia noch zur vollen Ausbildung der Herzwirkung, d. h. zum systolischen Stillstand führt.

Die Erkenntnis von dem schwankenden Wirkungswerte der Digitalisblätter veranlaßte zuerst 1898 *Houghton* und *Jaquet*[1] eine physiologische Wertbestimmung vorzuschlagen; einige Jahre nach diesen Untersuchungen und unabhängig von ihnen haben dann mehrere Pharmakologen Deutschlands die Forderung nach einer physiologischen Wertbestimmung aufgestellt, der die erwähnte Einstundenmethode gerecht wird[2]. Andere Autoren bevorzugen die Wertbestimmung am isolierten Froschherzen (*Schmiedeberg*[3]). *W. Straub*[4] hält die Bestimmung der Dosis letalis minima ohne Rücksicht auf den zeitlichen Eintritt des Todes für die zuverlässigste Methode.

Bei der Auswertung von Digitalispräparaten mittels subcutaner Injektion am Frosch hängt der Vergiftungsverlauf von der Resorptionsgeschwindigkeit und dem Schicksal der wirksamen Substanzen im Froschkörper ab, also in erster Linie von ihrer mehr oder weniger raschen Entgiftung. Die Versuchsreihen haben mit den individuellen Schwankungen dieser Faktoren, insbesondere auch dem Entgiftungsvermögen zu rechnen[5]. Die Auswertung am isolierten Herzen muß dagegen, wenn es sich nicht um Reinglykoside oder weitgehend gereinigte Extrakte handelt, die Giftwirkung der Digitonine, der Kaliumsalze u. s. w. bei dem direkten Kontakt mit dem Herzen mit in Kauf nehmen[6].

Durch die physiologische Wertbestimmung erhalten wir ein zuverlässiges Maß für den Wirkungswert eines qualitativ gleichartigen Präparats. Qualitativ ungleichartige Präparate dagegen, von denen z. B. das eine vom Lymphsack des Frosches aus rasch resorbiert wird und das andere langsam, kann man in einem Stundenversuche nicht untereinander vergleichen. Noch weniger läßt sich natürlich sagen, daß zwei verschiedene Präparate, die vom Lymphsack des Frosches aus etwa gleich stark wirken, unter den ganz anderen Resorptionsbedingungen bei der Anwendung vom Magen aus auch am Menschen den gleichen Wirkungswert aufweisen müßten. Die vollständige pharmakologische Charakterisierung eines Digitalispräparates erfordert deshalb neben der Auswertung am Frosch auch Versuche an verschiedenen Warmblütern und Versuche mit verschiedenen Applikationsmethoden.

Anwendung reiner Substanzen.

Ein zweiter Weg, um die Handhabung der Digitalistherapie zu einer sicheren zu gestalten, wäre die Anwendung der wirksamen Körper in möglichster Reinheit. Hier kommen nun nicht allein die Bestandteile der Folia Digitalis in Betracht. Vielmehr finden sich auch in einer Reihe von anderen Drogen Substanzen, welche den gleichen Wirkungscharakter zeigen. Praktisch am wichtigsten sind die verschiedenen

[1] *Houghton,* Journal of the Americ. Med. Assoc. 1898; *Jaquet,* Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1898.

[2] *Houghton* und *Jaquet* (vgl. *Bührer,* Inaug.-Diss. Basel 1900) bedienten sich einer 12-. resp. 24-Stunden-Methode. Die Einstunden-Methode haben zuerst *Famulines* u. *Lyons,* Proc. Americ. Pharm. Ass. 1902, Bd. 1, S. 415, angewandt. Die gleichzeitigen Arbeiten von *Fraenkel* (a. a. O. 1902), von *Ziegenbein* (a. a. O. 1902) sowie von *Wolff* (Therapie der Gegenwart 1902, Heft 9) haben erst später — allerdings völlig unabhängig von ihren Vorgängern — das jetzt am meisten verwendete Verfahren ausgearbeitet.

[3] *Schmiedeberg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 307, und *Holste,* ebenda 1911, Bd. 66, S. 161. u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1914, Bd. 15, S. 385.

[4] *W. Straub,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 52 u. 72; *A. Heffter.* Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 28.

[5] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 117.

[6] Vgl. *Hartung,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 149.

Strophanthine aus den Samen von Strophanthusarten. Sie werden für die intravenöse Therapie gebraucht.

Substanzen mit „Digitaliswirkung“.

Aus den Samen von Strophanthus Kombé läßt sich neben einem amorphen auch ein krystallinisches Strophanthin gewinnen, aus den Samen von Strophanthus hispidus nur ein amorphes. Alle drei stehen einander sehr nahe (*Heffter* und *Sachs*[1]). Die Samen von Strophanthus gratus enthalten das krystallisierte g-Strophanthin (*Thoms*[2]). Die Strophanthine sind wasserlöslich und teilen diese für die Resorption und Ausscheidung wichtige Eigenschaft mit dem Convallamarin aus Convallaria majalis, dem Adonidin aus Adonis vernalis, dem Helleborein von verschiedenen Helleborusarten u. a. m. sowie mit dem Alkaloid Erythrophlein. Auch das aus Apocynumarten gut krystallisiert gewonnene Cymarin[3] hat die digitalisartige Wirkung und wird neuerdings zur Anwendung empfohlen[4].

Von mehr toxikologischem Interesse ist eine Reihe anderer Glykoside der Digitalingruppe, die zum Teil in Pfeilgiften enthalten sind, z. B. das Echujin aus einem westafrikanischen Pfeilgift, das Antiarin aus Antiaris toxicaria und das Evonymotoxin aus Evonymus atropurpureus. Zu den nicht krystallisierenden digitalisartigen Glykosiden gehört das Scillain aus der Meerzwiebel, Urginea (Scilla) maritima, einem früher vielgebrauchten Arzneimittel.

Aus dem Hautdrüsensekret der einheimischen Kröte, Bufo vulgaris, ist von *Faust*[5] das nicht glykosidische amorphe Bufotalin, aus dem Parotissekret der Tropenkröte, Bufo agua, von *J. Abel* u. *Macht*[6] das krystallinische Bufagin dargestellt worden: beides sind digitalisähnlich wirkende Stoffe. Das in China als Herzmittel „Senso“ gebrauchte Hautsekret der chinesischen Kröte enthält ebenfalls Bufagin[7].

Verschiedenheit der einzelnen Digitaliskörper.

Die verschiedenen reinen Substanzen sind in ihrem pharmakologischen Verhalten keineswegs völlig identisch. Zwar haben alle Körper der Digitalisgruppe die gleichen Angriffspunkte und zeigen qualitativ denselben Wirkungstypus. Eine genauere pharmakologische Untersuchung hat aber bereits manche Verschiedenheiten aufgedeckt. Nicht bloß die Herzwirkung der einzelnen Digitaliskörper ist in quantitativer Beziehung verschieden stark ausgeprägt, auch die gleichzeitige Gefäßwirkung tritt bei den einen stärker hervor als bei den anderen (*Gottlieb* u. *Magnus*[8]). Auch die Pulsverlangsamung macht sich verschieden stark geltend (*Kochmann*[9]).

Praktisch viel wichtiger sind die Verschiedenheiten, welche die Glykoside in bezug auf ihre lokale Reizwirkung im Magen zeigen, vor allem aber die Unterschiede in den Resorptionsverhältnissen und in der Nachhaltigkeit der Wirkung; alles Faktoren, auf die bei der Anwendung sehr viel ankommt.

Lokale Reizwirkung.

Einen gewissen Grad von Gewebsreizung verursachen alle wirksamen Digitalissubstanzen — nicht bloß die Saponine, die sie in den Blättern und deren Rohauszügen begleiten, sondern auch die Aktivglykoside selbst. Schmerz und Entzündung bei der subcutanen Injektion auch der reinsten Präparate, wie dem Digitoxin[10] und Strophanthin beweisen dies zur Genüge. Neben der mehr oder weniger starken, schleimhautreizenden Wirkung, ist das Verhalten der Glykoside gegen die Verdauungssäfte für ihre Anwen-

[1] *Heffter* u. *Sachs*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 83.
[2] *Gilg*, *Thoms* u. *Schedel*, „Die Strophanthus-Frage“. Berlin 1904.
[3] *Windaus* u. *Hermans*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1915, S. 979.
[4] *Allard*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 17; *Impens*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 153, S. 239; *Kuroda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1915, Bd. 4, S. 56; *Hecht*, ebenda 1915, Bd. 4, S. 264; *Schubert*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 540.
[5] *Faust*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47.
[6] *Abel* u. *Macht*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1912, Bd. 3.
[7] *Shimizu*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1916, Bd. 8.
[8] *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47, S. 135.
[9] *Kochmann*, Arch. int. d. Pharmacodynamie et de Thérapie 1906, Bd. 16, S. 221.
[10] Vgl. *Kaufmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 25, S. 397.

dung von Wichtigkeit[1]. Die Träger der Wirkung in den Digitalisblättern, das Digitoxin und die übrige Chloroformfraktion, sind nach *Holste*[2] und *Ogawa*[2] gegen Magensaft und Darmsaft widerstandsfähiger, die Kombé-Strophanthine und die Tinctura Strophanthi werden dagegen durch die Salzsäure des Magensaftes und die Alkalescenz der Darmsäfte leicht in weniger wirksame und unwirksame Spaltungsprodukte zersetzt[3], so daß bei ihrer Anwendung vom Magen aus nur ein Teil der Dosis zur Wirkung gelangen kann[4]. Wenn die Resorption der wirksamen Bestandteile aus den Digitalisblättern bei schweren Stauungskatarrhen darniederliegt, und die Glykoside dem Angriff der Verdauungssäfte besonders lange Zeit ausgesetzt sind, so muß ihre Wirkung bei der Anwendung vom Magen aus immer beeinträchtigt sein. Mancher Mißerfolg der internen Digitalistherapie bei schwerster Stauung dürfte sich so durch die mangelhafte Resorption erklären lassen; denn die intravenöse Injektion von Digitalissubstanzen zeigt oft auch in solchen Fällen, daß das Herz der Digitaliswirkung noch zugänglich ist[5]. *Zersetzlichkeit.*

Alle Digitalissubstanzen werden vom Magendarm aus nur langsam resorbiert, am besten in Form von löslichen Präparaten[6]. Durch Stauung wird die Resorption erst recht gehindert. Während z. B. die Chloroformfraktion der Digitalisglykoside aus dem gereinigten Digitalisextrakt (Digipurat) bei normalem Zustand von Magen und Darm gut resorbiert wird, konnte *Ogawa*[6] im Tierexperimente zeigen, daß künstliche Stauung des Pfortaderkreislaufs die Resorption fast völlig aufhebt. *Resorptionsverhältnisse.*

Deshalb ist der Grad ihrer Resorbierbarkeit für die Beurteilung von Digitalispräparaten von entscheidender Bedeutung. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist nicht bloß maßgebend für das raschere oder langsamere Zustandekommen des Heilerfolges; nur gute Resorption sichert auch die Ausnutzung der angewandten Dosis, während schlechte die Wirkung verzettelt. Dazu kommen die schleimhautreizenden Eigenschaften aller Digitalispräparate, welche bei schlechter Resorption die Digitalisdyspepsie mit verschulden. Die Reizwirkung auf die Magenschleimhaut wird um so geringer sein, je kürzer die Verweildauer im Magen sich gestaltet. Die löslichen Präparate verlassen ihn im allgemeinen rascher. Das Blätterpulver verhält sich in dieser Beziehung wesentlich ungünstiger (*Ogawa*[6], a. a. O.). Bei der Anwendung des Digipurats erfolgt die Resorption der wirksamen Bestandteile nachweisbar rascher und die Verweildauer im Magen ist kürzer.

Aus der Raschheit, mit der die Digitalissubstanzen nach subcutaner Injektion aus den Lymphräumen des Frosches verschwinden, läßt sich ein Urteil über ihre

[1] *Deucher*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1897, Bd. 58; *Linzenmaier*, Inaug.-Diss. Heidelberg 1909; *Holste*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 323; *Maurel*, Compt. rend. Soc. Biolog., Bd. 65, S. 15; *v. Lhotak*, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Therap., Bd. 23, S. 307.

[2] *Holste*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 323; *Ogawa*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 554.

[3] *Johannessohn*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 78, S. 82.

[4] Das g-Strophanthin aus Strophanthus gratus ist widerstandsfähiger und deshalb zur Anwendung vom Magen aus besser geeignet; vgl. *Johannessohn*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 78, S. 92, und *Johannessohn* u. *Schächtl*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 28.

[5] *A. Fraenkel*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 6.

[6] Vgl. *Gottlieb* u. *Ogawa*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42, und *Ogawa*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 554; Ausführliche Untersuchungen von *Hatcher* u. *Eggleston*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1919, Bd. 12.

Resorptionsgeschwindigkeit gewinnen, das man wohl auch auf die Aufnahme von den Schleimhäuten aus übertragen darf. Dabei ergab sich[1], daß die Resorption der Glykoside im Vergleich zu der gut löslicher Alkaloide immer längere Zeit in Anspruch nimmt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Reinglykosiden läßt sich nicht nachweisen[2]. Auch ihre Tannoidverbindungen, die neben den Begleitstoffen in den Rohextrakten enthalten sind und, abgetrennt von diesen, in den Digipuratpräparaten des Handels vorliegen (vgl. S. 350), sind von gleich guter Resorbierbarkeit wie die Reinglykoside selbst. Aus den Rohextrakten der Droge, Infusen und Tinkturen, aber werden die Tannoidverbindungen der wirksamen Bestandteile bedeutend langsamer aufgenommen. Die Gegenwart von unwirksamen Begleitstoffen bedingt also Resorptionsverzögerung. Darin liegt ein Vorzug der Anwendung der Reinglykoside oder ihrer Tannoidverbindungen (Digipurat).

Einmal ins Blut aufgenommen, gelangen die resorbierten Anteile rasch, aber doch niemals sogleich zur Wirkung. Wie am isolierten Herzen[3] zeigen die Digitalissubstanzen auch bei intravenöser Injektion eine kurze Latenzzeit, bevor die Wirkung manifest wird. Dies spricht für eine gewisse Trägheit ihrer Bindung. Die Bindungsgeschwindigkeit wächst aber mit steigender Konzentration der Digitalissubstanzen in der Ernährungsflüssigkeit[4]. Es ist daher begreiflich, daß bei intravenöser Injektion, die für kurze Dauer eine relativ hohe Konzentration im Blute herstellt, die für die Wirkung notwendige Menge weit rascher aufgenommen wird als bei allmählicher Anreicherung des Blutes durch langsame Resorption vom Magendarm aus. In letzter Linie ist aber immer die in das Herz aufgenommene Giftmenge für den Grad der Wirkung entscheidend. Ob die Digitalissubstanzen dem Herzen also nur kurze Zeit in stärkerer Konzentration oder durch längere Zeit in größerer Verdünnung angeboten werden, ist — innerhalb der Grenzen überhaupt wirksamer Konzentration — nur für die Raschheit der Wirkung maßgebend. So erklärt es sich, daß die Digitalismedikation per os die volle Digitaliswirkung so gut wie die intravenöse Injektion, nur nach längerer Zeit erreicht.

Speicherung im Herzen.

Infolge seiner Affinität zu den Glykosiden vermag das Herz diese aus dem Blute anzuziehen und aufzuspeichern. Zahlreiche Versuche[5] haben erwiesen, daß sowohl der Grad der Giftwirkung als die Größe der aufgenommenen Menge nicht bloß von der Konzentration, sondern auch von der absoluten Menge des Giftangebots bestimmt werden. Dies beweist die Giftwirkung durch Speicherung: die Digitalissubstanzen werden über die Konzentration in der umgebenden Lösung hinaus im Herzen angereichert.

Künstlich gespeiste Herzen entziehen der Ernährungsflüssigkeit die Digitalissubstanzen schon vor und während des Eintritts der Vergiftung in merklicher Weise[6]. Da die Lösungen dadurch unwirksamer und endlich unfähig werden, noch weitere mit ihnen ernährte Herzen zu vergiften, so läßt sich durch solche Serien-

[1] *Paranjpé*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85 im Erscheinen begriffen; vgl. auch *Gottlieb*, ebenda 1918, Bd. 83, S. 117.

[2] *W. Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80, S. 72, fand allerdings mit anderer Methode die Gitalinfraktion besser resorbierbar als das Digitoxin, Strophanthin und andere Reinglykoside.

[3] Über die Wirkungsgeschwindigkeit vgl. *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path u. Pharm 1909, Bd. 61, S. 256.

[4] *v. Weizsäcker*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 347.

[5] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 231; *v. Weizsäcker* ebenda 1913, Bd. 72, S. 347; *v. Issekutz*, ebenda 1915, Bd. 78, S. 155.

[6] *v. Weizsäcker*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 247.

versuche die von den Herzen gebundene Giftmenge biologisch ermitteln[1]. Es hat sich gezeigt, daß von dem besonders stark wirksamen Strophanthin nur eine ungemein geringe Menge aufgenommen wird, während die maximale Vergiftung eintritt (*W. Straub*); bei allen anderen Digitalissubstanzen (für „Digitalin" von *Grünwald* und von *v. Weizsäcker* erwiesen, durch *v. Issekutz* für Digitoxin und Digitannoide, durch *v. Weizsäcker* für Gitalin, Erythrophlein und Digitalin *Kiliani*) sind die bei gleichen Vergiftungsgraden im Herzen gebundenen Mengen weitaus größer und ist eine erhebliche Anreicherung in den Herzen nachweisbar, d. h. der Vergleich der Konzentration im Herzen und der Konzentration in der Ernährungsflüssigkeit ergibt ein Mehrfaches im Herzen. Auch die Ausnahmsstellung des Strophanthins in dieser Beziehung dürfte in früheren Versuchen nur vorgetäuscht gewesen sein, da *v. Issekutz* unter geeigneten Bedingungen auch eine mehrfach höhere Konzentration an Strophanthin im Herzen fand als in der Umgebung.

Die Giftwirkung setzt immer erst nach der Aufnahme einer bestimmten Giftmenge ein. Die Bindung im Herzen geht also den Veränderungen seiner Tätigkeit merklich voraus. Diesen Beobachtungen am isolierten Herzen entsprechend ließ sich auch durch intravenöse Injektion an Mäusen, die gegen Digitalis ziemlich resistent sind, feststellen, daß die Glykoside schon zum größten Teil aus dem Blute verschwunden sind, wenn der Höhepunkt der Vergiftung erreicht wird. Zum biologischen Nachweis im Blute diente das im Vergleich zur digitalisresistenten Maus weit empfindlichere Temporariaherz. Auch wenn nur mehr sehr geringe Giftreste im Blute nachweisbar sind, dauert die Vergiftung der Mäuse in unveränderter Schwere an. Die Digitalissubstanzen wirken also im Herzen noch weiter, auch wenn das Blut schon fast ganz giftfrei geworden ist[2].

Ist die Bindung im Herzen einmal erfolgt, so kann sie nur im Beginn der Giftwirkung wieder gelöst werden — im Gegensatz z. B. zur Bindung eines Narkoticums im Nervensystem, die mit dem Sinken des Giftspiegels im Blute sogleich rückgängig wird. Wesen und Eigenart der Digitaliswirkung scheinen gerade durch die feste Bindung der gespeicherten Glykoside charakterisiert zu sein.

Dafür spricht unter anderm die Nachwirkung von Digitalissubstanzen am isolierten Herzen. Sie bringen dasselbe unter geeigneten Bedingungen zum Stillstand, auch nachdem die Giftlösung im Stadium noch unvollständiger Vergiftung durch eine giftfreie Lösung ersetzt wurde. Dahin gehört weiterhin das Verhalten bei zweizeitiger Vergiftung (*v. Issekutz*, a. a. O.): die während einer ersten unvollkommenen Vergiftung in das Herz aufgenommene Giftmenge bleibt trotz gründlicher Ausspülung noch einige Zeit wirksam, da so vorbehandelte Herzen einer zweiten Vergiftung weit rascher erliegen. Derartige Versuche beweisen, daß die Digitalissubstanzen im Herzen in wirksamer Form gespeichert werden. Das gespeicherte Gift muß aber auch fest gebunden sein, da es bekanntlich noch niemals gelungen ist, die Gifte der Digitalisgruppe durch chemische Methoden aus den vergifteten Herzen wieder freizumachen. Ebensowenig kann man, wenn man digitalisvergiftete Herzen durch rechtzeitige Auswaschung zur Erholung bringt, Digitalissubstanz in der Spülflüssigkeit nachweisen. Durch die Festigkeit ihrer Bindung stehen die Digitalissubstanzen also im Gegensatz zu den meisten Alkaloiden, die im allgemeinen auch noch nach voller Entfaltung ihrer Giftwirkung ausgewaschen und — wenigstens zum Teil — aus den Geweben wieder gewonnen werden können.

Solange die feste Bindung im Herzen fortbesteht, haben wir nach diesen — allerdings noch vielfach hypothetischen — Anschauungen auch das Fortbestehen der Digitaliswirkung zu erwarten. Ihr Abklingen und die endliche Erholung aus nicht tödlicher Vergiftung beruhen auf

---

[1] *W. Straub*, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28. S. 392, und *Holste*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 435.

[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 1.

der schon S. 292 erwähnten Fähigkeit des Organismus, die aufgenommenen und gebundenen Digitalissubstanzen zu zerstören[1]. Das Verhalten der Digitalissubstanzen nähert sich darin dem Typus der Toxine, die gleichfalls in den Geweben fest gebunden werden und weder auswaschbar noch wiedergewinnbar sind, aber durch den Stoffwechsel der betroffenen Gewebe doch noch innerhalb gewisser Grenzen zerstört werden können.

Nachhaltigkeit der Wirkung.

So läßt sich nach dem jetzigen Stande unseres Wissens die lange Nachwirkung der einzelnen Digitalisgaben erklären. Sie ist für die praktische Anwendung von entscheidender Bedeutung. Wenn bei fortgesetzter Darreichung von neuem Digitalissubstanz in den Kreislauf gelangt, so reichert sich das Herz immer mehr damit an. Bei vorsichtiger innerlicher Darreichung steigern wir so durch mehrere Tage hindurch die Speicherung im Herzen und dadurch die Wirkung bis zur erforderlichen Höhe. Die weitere Zufuhr führt aber bei allen Digitaliskörpern zur Kumulation, d. h. zu einer Speicherung des Giftes über das gewünschte Maß hinaus. Von der Nachwirkung der Digitalis selbst ist die sekundäre Verbesserung des Kreislaufes zu unterscheiden, die als Folge eines durchbrochenen circulus vitiosus so lange andauern kann, als das Herz sich selbst wieder besser ernährt und ausreichende Pulsvolumina fördert.

In bezug auf Dauer und Intensität der Nachwirkung bestehen zwischen den verschiedenen Digitalissubstanzen erhebliche Unterschiede. Sie sind auch für das Entstehen kumulativer Wirkung maßgebend, da diese eben auf der Summation der folgenden Gaben zu der Nachwirkung der vorhergehenden beruht. Die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, daß die Wirkung des Strophanthins im allgemeinen flüchtiger ist als die der Glykoside aus den Digitalisblättern. Unter diesen hat das Digitoxin die stärkste Nachwirkung, die anderen Digitalisglykoside stehen in der Mitte. Ein genügender Grad von Festigkeit der Bindung und Nachhaltigkeit der Wirkung ist wünschenswert, da wir ja durch die allmähliche Anreicherung bei langsamer Resorption bei innerlicher Darreichung auch am gefahrlosesten die für den Einzelfall notwendige Stärke der Wirkung erreichen. Allzu starke Nachwirkung von Digitalispräparaten läßt dagegen zu leicht Kumulation entstehen, wodurch z. B. die Anwendung des Digitoxins unhandlich und, wie ein beinahe tödlich verlaufener Selbstversuch[2] gezeigt hat, bei Wiederholung größerer Gaben gefährlich wird.

Verschiedenheiten in bezug auf Kumulation.

Eine vergleichende Untersuchung am Tier zeigt, daß eine subcutane Injektion von Strophanthin ihre Wirkung auf den Puls schon nach wenigen Stunden entfaltet; die Nachwirkung ist aber ungleich flüchtiger als die wirksamer Gaben von Digitalin und Digitoxin. Nach der subcutanen Injektion von Digitoxin dauert es weit länger, bis die Wirkung auf den Puls manifest wird; dagegen kommt ihm die stärkste Nachwirkung zu, und der Abstand der Gabengröße täglich injizierter Dosen von der wirksamen Einzelgabe muß bei Digitoxin am größten sein, wenn Kumulation vermieden werden soll (*Fränkel*[3]). Auch das Digalen (vgl. S. 340)

[1] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 117. In bezug auf die Zerstörbarkeit von Strophanthin im Blute resistenter Tiere (Ratten) vgl. *W. Straub*, ebenda 1819, Bd. 84, S. 223; dagegen *Hatcher* u. *Eggleston*, l. c.; über Ausscheidung von Digitalisstoffen im Harn beim Kaninchen vgl. *C. G. Santesson* u. *K. R. Ekström*, Skand. Arch. Physiol. 1920, Bd. 40.

[2] *Koppe*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 274.

[3] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 84.

besitzt eine deutlich kumulierende Wirkung (*Fränkel*[1]). Es liegt dies im Wesen jeder typischen Digitaliswirkung; kommt derselben jene Nachwirkung zu, die für einen die Medikation überdauernden Erfolg erforderlich ist, so wird die gleiche Nachwirkung bei fortgesetzter Darreichung zur Kumulation führen müssen.

Erscheinungen der Kumulation.

Die Erscheinungen der Kumulation sind Vergiftungssymptome bei fortgesetzter Darreichung, die denen nach einer einzelnen allzu hohen Digitalisgabe gleichen. Sie beginnen mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen, mit starker Pulsverlangsamung und extrasystolischer Arhythmie, meist Bigeminie. Geht die Kumulation weiter, so entsteht bedrohliche Verlangsamung durch Herzblock (Kammerautomatie). Zu dem aus dem Tierexperimente bekannten Umschlag der Pulsverlangsamung in toxische Beschleunigung kommt es beim Menschen auch in schwersten Vergiftungen nicht immer.

Magenstörungen.

Am häufigsten stören Übelkeit und Erbrechen die Digitaliskuren: sog. Digitalisdyspepsie. Als ihre Ursache dürfte das eine Mal centrale Erregung des Brechcentrums durch allzu reichliche Resorption der wirksamen Bestandteile in Betracht kommen, da diese das Brechcentrum direkt vom Blute aus erregen (*Hatcher* u. *Eggleston*[2]); in anderen Fällen dagegen dürfte gerade eine allzu langsame Resorption und im Zusammenhange damit eine lokale Magenschädigung die Schuld tragen, wenn sich bei schweren Stauungskatarrhen eine besondere Empfindlichkeit der Magenschleimhaut mit der lokalen Reizwirkung der allzu lange im Magen verbleibenden Digitalisbestandteile kombiniert. Während sich eine allzu reichliche Aufnahme wirksamer Substanz in das Blut durch vorsichtige Dosierung vermeiden läßt, ist der Grad der lokalen Reizwirkung im Magen vom jeweiligen Zustand der Magenschleimhaut abhängig, so daß sich die Magenerscheinungen nach der internen Einführung nicht immer voraussehen lassen. Sie sind im allgemeinen geringer, wenn man gereinigte Präparate anwendet, denn an diesen lokalen Reizwirkungen auf den Magen sind nicht allein die therapeutisch wertvollen Digitaliskörper beteiligt, sondern auch saponinartige Substanzen (Digitonine) und andere Bestandteile der Blätter. Rötung und Entzündung nach der Injektion ins subcutane Zellgewebe von Tieren sind bei der Anwendung gereinigter Extrakte weniger ausgeprägt oder fehlen ganz (*Cow*, *Holste*[3]).

Daß alle Digitalissubstanzen unabhängig von ihren lokalen Wirkungen im Magendarmkanal brechenerregend wirken können, ist durch *Hatcher* u. *Eggleston*[2] einwandfrei erwiesen. Diese Autoren sind geneigt, Übelkeit und Erbrechen ausschließlich als Resorptionswirkung zu deuten. Doch zeigt es sich im Experimente, daß die intravenöse Injektion von solchen Gaben gereinigten Extraktes, welche bereits deutliche Wirkungen auf den Kreislauf besitzen, noch keineswegs Erbrechen auszulösen braucht, selbst an der Katze nicht, deren Brechcentrum besonders leicht erregbar ist[4]. Therapeutische Gaben wirken also vom Blute aus noch nicht brechenerregend, wie denn auch nach der intravenösen Injektion von Strophanthin oder von geeigneten Digitalispräparaten am Menschen bei richtiger Dosierung niemals Übelkeit und Erbrechen beobachtet wird. Anderseits ist die lokale Reizwirkung aller Digitalisglykoside und auch die anderer Blätterbestand-

[1] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 123.

[2] *Hatcher* u. *Eggleston*, The Journal of Pharmacology and experim. Therapeutics 1912, Bd. 4, S. 112.

[3] *Cow*, Bio-chemical Journal 1912, Bd. 6; *Holste*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 457.

[4] *Gottlieb*, Medizinische Klinik 1913, Nr. 50.

teile, insbesondere der saponinähnlichen Körper, an allen Geweben leicht festzustellen. Besonders bei längerer Verweildauer im Magen ist demnach auch eine schädigende Wirkung an der Magenschleimhaut zu erwarten. An der Katze läßt sich nachweisen, daß Digitalisblätterpulver vom Magen aus brechenerregend wirken kann, ehe es überhaupt zur Resorption nachweisbarer Mengen der wirksamen Glykoside gekommen ist[1], und an Kranken stellen sich Übelkeit und Erbrechen oft schon sehr kurze Zeit nach der internen Einführung ein.

Ziel der Dosierungsvorschriften.

Bei der Anwendung der Digitalis kommt es demnach darauf an, Gaben von genügender Nachwirkung einzuverleiben und dabei doch Kumulationserscheinungen zu vermeiden. Dies läßt sich am besten durch Präparate bekannter physiologischer Wirkungsstärke erreichen. Von den Reinglykosiden scheint nur die Gitalinfraktion *Krafts*, neuerdings unter dem Namen Verodigen eingeführt[2], in Gaben von 2—3mal 0·8 *mg* allen Anforderungen zu entsprechen.

Bei reinen Substanzen.

In Frankreich steht das Digitoxin in ausgedehnter Verwendung. Seine Nachteile dürften in der starken Neigung zu kumulierender Wirkung liegen[3]. Das „Digitalin" hat sich als zu schwach wirksam erwiesen und wird überdies im Magen in beträchtlicher und unberechenbarer Weise zersetzt (*Deucher*[4]). Auch die Strophanthine, die intravenös sehr stark wirken, werden im Magen zersetzt (S. 343) und dadurch in unberechenbarer Weise abgeschwächt. Die Tinctura Strophanthi aus den Samen gilt deshalb in Gaben von 3—10 Tropfen (0·5 *g*! pro dosi, 1·5 *g*! pro die, D. A., 2·0 *g*! P. A. pro die) als ein mildes Mittel.

Zusammenwirken derselben in den Blättern.

Da die verschiedenen Substanzen, die bei dem therapeutischen Heilerfolg der Digitalisblätter zusammenwirken, untereinander deutliche Verschiedenheiten in ihrem Wirkungscharakter, in ihrer Resorptionsgeschwindigkeit und der Dauer ihrer Nachwirkung aufweisen, so ist es sehr wohl möglich, daß die Vorzüge der Blätter in der Kombination der verschiedenen Bestandteile begründet sind. Bis sich diese Verhältnisse genauer überblicken lassen, hat die Praxis auch vom pharmakologischen Standpunkt aus ein Recht, für die Anwendung vom Magen aus immer noch die Blätter selbst oder ihre Extraktionsformen zu bevorzugen.

Dosierung der Blätter.

Die Dosierung der Digitalisblätter und ihrer galenischen Präparate ist nach der Dauer der Medikation verschieden zu bemessen, da es bei der langsamen Resorption und allmählichen Speicherung sowie infolge der charakteristischen Nachwirkung der wirksamen Bestandteile weniger auf die Größe der Einzeldosen als auf die pro die und während der ganzen Kur eingeführte Menge ankommt (Maximaldosen 0·2 *g* pro dosi, 1·0 *g* pro die). Als allgemeine Regel kann es gelten, von gut wirksamem Digitalispulver täglich 3—4 Einzelgaben zu 0·1 *g* anzuwenden und diese Medikation etwa 3—4 Tage hindurch, aber in dieser Tagesdosis nicht länger, fortzuführen. Ist der volle therapeutische Erfolg schon am 2. oder 3. Tage erreicht, so empfehlen gute Kenner der Digitalistherapie, das Mittel auszusetzen oder die Tagesgabe zu vermindern. Auf diese Weise wird die kumulative Wirkung

---

[1] *Gottlieb* u. *Ogawa*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42 u. 43.

[2] *W. Straub* u. *L. Krehl*, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 10.

[3] Vgl. *Marx*, Inaug.-Diss. Straßburg 1898, u. *Zeltner*, Münch. med. Wochenschr 1900, Nr. 26.

[4] *Deucher*, Arch. f. klin. Med. 1896, Bd. 62.

am sichersten vermieden[1]. Andere Beobachter sind der Meinung, daß die Wirkung der Digitaliskur eine nachhaltigere ist, wenn man das Blätterpulver auch nach dem Eintritt des Heilerfolges noch bis zu einem Gesamtverbrauche von 2·0—2·5 *g* weiternehmen läßt. Endlich ist auch die fortgesetzte Darreichung kleiner Tagesgaben, die der Organismus lange Zeit ohne Kumulation zu entgiften vermag, etwa 0·1 pro die, empfohlen worden.

Da die Digitaliswirkung, wie erörtert, die Herztätigkeit von mehr als einem Angriffspunkte aus zu verbessern vermag, und da die Empfindlichkeit jedes dieser Angriffspunkte durch krankhafte Störungen in besonderer Weise verändert wird, so ist es verständlich, daß die Digitalisbedürftigkeit der Herzkranken im Einzelfalle wesentlich verschieden sein kann. Wir sind bisher noch nicht entfernt in der Lage, diese verwickelten Zusammenhänge zu überblicken. Doch hat es sich bereits herausgestellt, daß die durch Übererregung der Reizbildung in den Vorhöfen veranlaßte Arhythmie und die indirekt durch sie bedingte Herzinsuffizienz schon durch die chronotrope Wirkung kleiner Digitalisgaben günstig beeinflußt werden[2]. In solchen Fällen wird insbesondere Herzinsuffizienz bei hoher Pulsfrequenz und unregelmäßigen Pulsen meist erfolgreich beseitigt[3]. Dagegen sind Herzinsuffizienzen, die nicht von Störungen der Reizbildung abhängen, sondern durch Verschlechterung der Contractilität des Herzmuskels bedingt sind, im allgemeinen schwerer durch Digitalis zu beeinflussen.

Gerade weil die Digitalisbedürftigkeit der einzelnen Fälle sehr verschieden sein kann, haben wir bei der Digitalistherapie besonderen Wert darauf zu legen, daß der Arzt die Wirkungsstärke der von ihm angewandten Dosis genau genug kennt. Es ist deshalb eine einmütige Forderung der Pharmakologie, daß nur physiologisch dosierte, in ihrer Wirkungsstärke bekannte Präparate angewandt werden[4]. Sonst kommt zu der Unbekannten der wechselnden Digitalisempfindlichkeit noch eine zweite Unbekannte hinzu. Man wird deshalb Folia Digitalis titrata oder physiologisch titrierte Digitalisextrakte oder in ihrer Wirkungsstärke konstante Reinsubstanzen anwenden. Bei den Blätterpräparaten ist es üblich, die Dosierung auf den Wirkungswert von 0·1 *g* gut wirksamer Blätter zu beziehen.

Andere Anwendungsformen.

Die von manchen Ärzten bevorzugte Form des Infuses ist sehr wenig haltbar[5], schwächer und unsicherer in der Dosierung, weil, je nach der Bereitung, ein wechselnder Anteil wirksamer Bestandteile in den Blättern zurückbleibt. Die Magenschädigung ist sicher nicht geringer, doch scheint die Resorption aus dem Infuse rascher vor sich zu gehen als aus Pulver. Damit hängt es vielleicht zusammen, daß es nach Ansicht vieler Ärzte besser vertragen wird.

---

[1] Vgl. *Fränkel,* Ergebn. d. inn. Med. 1908. Bd. 1, S. 68.
[2] *Fahrenkamp,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 120, S. 1.
[3] Vgl. *Krehl,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919. Bd. 128, S. 165.
[4] Vgl. S. 341, sowie *Gottlieb,* Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1901, und Münchner med. Wochenschr. 1908, S. 1268; *Fühner* und *Straub,* Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 37 u. v. a.
[5] Vgl. *Loewi,* Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 39.

Ähnliche Vorzüge dürften andere Extraktionsformen, z. B. physiologisch eingestellte, die gut haltbaren Dialysate (Digitalisdialysat Golaz und Digitalisat Burger) sowie die für langdauernden Gebrauch oft bevorzugte Tinctura Digitalis (1·5! pro dosi, 5·0! pro die) besitzen. Bei der Darstellung des Digipuratum, eines durch physiologische Wertbestimmung titrierten Extractum Digitalis depuratum, ist die Reinigung von unwirksamen Ballaststoffen — es lassen sich ohne Beeinträchtigung der Wirkungsstärke aus dem alkoholischen Auszuge der Blätter bis 90% der festen Bestandteile entfernen — noch weitergeführt[1]. Namentlich ist dasselbe auch von dem gewebsreizenden Digitonin und von anderen saponinartigen Nebenbestandteilen der Droge befreit. Das Digipuratum stellt eine fast reine Lösung der Tannoidverbindungen der wirksamen Glykoside dar (S. 340). Im Magen sind diese unlöslich und reizen die Schleimhäute deshalb wenig, bei der alkalischen Reaktion des Darminhalts sind sie leicht löslich und leicht resorbierbar[2]. In der Tat scheint dieses Präparat den Magen weniger zu stören als eine Blätterdosis von gleicher physiologischer Wirkungsstärke[3].

Dem Digipurat (1908) ist eine Reihe von Digitalispräparaten nachgefolgt, deren Darstellung von ähnlichen Gesichtspunkten ausging (Adigan, Digifolin, Digipan, Digitotal u. a. m.).

Intravenöse Injektion. Wenn es in bedrohlichen Fällen darauf ankommt, die Digitaliswirkung rascher zu erzielen, als dies bei der Darreichung per os möglich ist, oder wenn diese infolge der Resorptionsunfähigkeit des Darms versagt, so bedient man sich der intravenösen Injektion. Sie kann in solchen Fällen lebensrettend wirken. Die subcutane oder intramuskuläre Einverleibung kann die auf intravenösem Wege nicht ersetzen, denn alle bisher geprüften Digitalispräparate erzeugen bei Anwendung kräftig wirksamer Gaben mehr oder weniger leicht örtliche Reizerscheinungen im injizierten Gewebe, Schmerz und Infiltration. Nur die subcutane Injektion schwacher Präparate in starker Verdünnung ist meistens reizlos, besitzt aber keinen Vorzug vor der Einführung vom Magen aus.

Der Umschwung der Kreislaufsverhältnisse nach der intravenösen Injektion tritt schon nach wenigen Minuten ein, nach einer Stunde ist der Heilerfolg meist schon voll entwickelt und bleibt oft lange Zeit bestehen. Für die intravenöse Injektion sind natürlich nur gut wasserlösliche Substanzen von genau bekannter Wirkungsstärke zu verwenden. Zuerst mit dem Digalen von *Kottmann*[4] versucht, hat sich die intravenöse Einverleibung seit der Empfehlung des Strophanthins durch *Fränkel* und *Schwartz*[5] als ein wichtiger Fortschritt der Therapie erwiesen. Es werden 0·25—0·5 *mg* bis höchstens 1·0 *mg* Strophanthin Böhringer und $^1/_4$—$^1/_2$ *mg* g-Strophanthin injiziert[6]. Auch Digipurat

[1] *Gottlieb* u. *Tambach*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 1; *Höpffner*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 34; *Leo Müller*, ibid. 1908, Nr. 51; *Boos*, Archiv of Internal Medicine 1911, Nr. 4, u. a.

[2] *Ogawa*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913.

[3] *Gottlieb* u. *Ogawa*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42 u. 43.

[4] *Kottmann*, Ztschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 56.

[5] *Fränkel* u. *Schwartz*, Arch. f. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 57, S. 79.

[6] *Fleischmann*, Deutsche med. Woch. 1909, Nr. 21.

in steriler, schwach sodahaltiger Lösung (1 $cm^3 = 0{\cdot}1$ Blätterpulver entsprechend) wird neuerdings sehr viel zur intravenösen Injektion gebraucht. Es stimmt mit der stärkeren Bindungsfähigkeit der Digitalisglykoside im Herzen überein, daß auch nach kleinen, langsam wirkenden Gaben eine im Vergleich zu den Strophanthinen nachhaltigere Wirkung beobachtet wird[1].

Es ist der nicht hoch genug einzuschätzende Vorzug der intravenösen Injektion, daß man bei dieser Form der Digitalisanwendung von eventuell ungünstigen Resorptionsbedingungen unabhängig wird, die den Erfolg der internen Zuführung bei schweren Stauungen in Frage stellen können. Deshalb ist die intravenöse Injektion nicht bloß in jenen akuten Formen der Herzinsuffizienz mit drohender Lebensgefahr indiziert, sondern auch in solchen Fällen chronischer Kreislaufstörung, insbesondere sog. „hepatischer Stauung", in denen Digitalispräparate vom Magen aus nicht vertragen werden oder infolge mangelhafter Resorption unwirksam bleiben. Ist der Erfolg der Injektion flüchtig, so kann dieselbe nach einem Intervall von mindestens zwei Tagen auch mehrfach wiederholt werden (*Fraenkel*[2]).

Behandlung der Herz- und Gefäßlähmung.

Herzschwäche.

Unter Herzschwäche versteht man eine Circulationsstörung, die durch kleinen, frequenten, oft auch irregulären Puls, Blässe und mitunter auch Cyanose charakterisiert ist. Im Endstadium zahlreicher Vergiftungen sowie auch im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten können solche Zustände eintreten. Wir haben schon auf S. 323 besprochen, daß eine gleichmäßig ungenügende Leistung beider Herzhälften zur Verlangsamung des Kreislaufes ohne Stauung führen müßte. Dadurch würde das Bild der Herzschwäche rein entstehen. Indes kommt die Herzschwäche — abgesehen von der Verblutung — wohl niemals allein für sich zur Beobachtung, sondern immer in Kombination mit allgemeiner Gefäßlähmung. Denn sowohl die Infektionsgifte als andere herzlähmende Substanzen, wie Chloralhydrat, Chloroform, Arsen u. s. w., schädigen gleichzeitig mit den motorischen Apparaten des Herzens auch die Centren der Gefäßinnervation. Dadurch entwickeln sich die Erscheinungen der Gefäßlähmung parallel mit der Herzschwäche oder sie pflegen ihr voranzugehen oder bald nachzufolgen. Aber auch dann, wenn die Krankheitsursache die Herztätigkeit nicht direkt angreift, sondern wenn anfänglich eine reine Gefäßlähmung vorliegt, muß es sekundär zur Herzschwäche kommen. Es ist dies eine Folge der gegenseitigen Abhängigkeit von Herz- und Gefäßfunktionen, auf die wir schon in der Einleitung hingewiesen haben.

Gefäßlähmung.

Zur schwersten Kreislaufstörung führt eine Lähmung der Vasomotorencentren des Splanchnicusgebietes. Während die Eingeweidegefäße in der Norm durch ihren starken centralen Tonus in einem Zustande mittlerer Weite erhalten werden, stellen sie nach Aufhebung der centralen Innervation ein Blutreservoir von so großem Fassungsvermögen dar, daß die anderen Kreislaufgebiete ver-

[1] *Fahrenkamp*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 120, S. 1 auf S. 44.
[2] *A. Fraenkel*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 6.

armen müssen, wenn das Blut die schlaffgewordenen Darm- und Lebergefäße füllt. Der Organismus sucht dies anfänglich durch die reflektorische Contraction einiger der übrigen Gefäßgebiete auszugleichen; die Verengerung der Hautmuskelgefäße führt deshalb bald zur charakteristischen Blässe, noch ehe der allgemeine Blutdruck erheblich erniedrigt ist. Teleologisch erscheint diese Regulation nützlich, um die Durchblutung von Herz- und Nervensystem möglichst lange aufrecht zu erhalten. Versagt sie, so muß der allgemeine Blutdruck erst recht sinken und die schlechte Durchblutung des Nervensystems erzeugt Ohnmachtsgefühl und Bewußtlosigkeit, die schlechte Durchblutung des Herzmuskels führt zu einer Schädigung seiner Tätigkeit.

Sekundäre Herzschwäche.

Die Symptome eines solchen Kollapses durch Gefäßlähmung müssen in vieler Beziehung dem Bilde der Herzschwäche gleichen. Der Aortendruck sinkt in beiden Fällen und der Puls verliert seine Spannung, wird frequent und klein. Frequent wird er, weil der Vagustonus in beiden Fällen infolge des niederen Blutdruckes erlischt. Klein wird der Puls: bei der Herzschwäche, weil die Herzcontractionen primär abgeschwächt sind, bei der Gefäßlähmung, weil das Herz mit schlechten Füllungen arbeitet. Bei der eigentlichen Herzschwäche fehlt es dem Herzen an Arbeitsfähigkeit, bei der Gefäßlähmung aber an Arbeitsmaterial. Der Effekt für den Gesamtkreislauf ist der gleiche. Es ist somit leicht begreiflich, daß sich Herzschwäche und Gefäßlähmung schwer auseinanderhalten lassen.

Im Schema unterscheiden sie sich dadurch, daß bei der Gefäßlähmung die großen Venen des Körperkreislaufes mangelhaft gefüllt sind, während das Blut bei einer primären Abschwächung der Herztätigkeit sich vornehmlich in den venösen Teilen der beiden Kreisläufe befindet. Wir haben jedoch hervorgehoben, daß sich die Herzschwäche durch Verlangsamung des Kreislaufes bei relativ geringer Veränderung der Blutverteilung sehr wohl von jenen Formen der Herzinsuffizienz unterscheidet, für welche die venöse Stauung charakteristisch ist. Steht die Stauung bei Störungen der Herztätigkeit nicht im Vordergrunde, so kommt es, ähnlich wie bei der Gefäßlähmung, nur zu einer Verringerung der Circulationsgröße im ganzen Kreislauf, zur Blutleere in den peripheren Gefäßgebieten und zu niedrigem Stande des Aortendruckes.

Kollaps in Infektionskrankheiten.

Einem Versagen des Kreislaufes durch Gefäßlähmung begegnet man in den Endstadien vieler toxischen Wirkungen. Insbesondere durch eine Reihe von narkotischen Giften wird das vasomotorische Centrum manchmal bereits stark ergriffen, während das Herz noch gut funktioniert und auch das Atemcentrum noch genügend erregbar wäre, um das Leben zu erhalten. Während man in früherer Zeit bei jeder Verschlechterung des Pulses in solchen Fällen schlechtweg von „Herzschwäche" sprach, haben *Romberg* und seine Mitarbeiter mit Recht hervorgehoben, daß sich im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten häufig Kreislaufstörungen entwickeln, die durchaus dem Bilde der vasomotorischen Lähmung gleichen. Bei experimentellen Infektionen mit Pneumonie- und Diphtheriebakterien sowie mit Pyocyaneus konnten sie zeigen, daß jedenfalls während einer langen Periode fortschreitender Blutdrucksenkung nicht Herz-, sondern Gefäßlähmung die Hauptschuld an der Kreislaufstörung trägt (*Romberg, Päßler, Bruhns* u. *Müller*[1]).

---

[1] *Romberg, Päßler, Bruhns* u. *Müller*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 652; vgl. auch *Päßler* u. *Rolly*, ebenda, Bd. 77, S. 96.

Das gleiche ließ sich für die experimentelle septische Peritonitis nachweisen (*Romberg* u. *Heinecke*[1]).

Auch beim Menschen sind die in solchen Infektionen eintretenden Kollapszustände anfänglich wohl in den meisten Fällen auf die gefäßlähmende Wirkung der Bakteriengifte zu beziehen. „In der Regel ist aber auf der Höhe der Krankheit auch das Herz geschädigt", u. zw. „nicht nur in sekundärer Weise. Es leidet durch Infekte häufig der ganze Kreislaufapparat" (*Krehl*[2]). Speziell für die experimentelle Diphtherievergiftung ist es nachgewiesen, daß eine fortschreitende direkte Herzlähmung sich im weiteren Verlauf der centralen Gefäßlähmung hinzugesellt (*Rolly, Steyskal*[3]). Dieses Verhalten zeigen auch andere centrallähmende Gifte: Abnahme der Reflexe, Lähmung der Vasomotoren und des Atemcentrums gehen z. B. auch in der Chloralvergiftung Hand in Hand. Das Herz ist bei gesunden Tieren auch dem Chloralhydrat gegenüber meist resistenter als die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata. Anders aber beim kranken Herzen. Dasselbe ist gegen die Giftwirkung weit weniger resistent und in solchen Fällen kann es bei der Chloralvergiftung schon vor dem Versagen der Respiration zum Herztod kommen. Das Diphtheriegift scheint sich ganz ähnlich zu verhalten[4]. *Beteiligung des Herzens.*

Es ist somit eine wichtige Aufgabe der Klinik, durch verfeinerte Analyse der Kreislaufschwäche Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob im Einzelfall mehr die Schädigung des Herzens durch Infektionsgifte oder mehr die Gefäßlähmung im Vordergrunde steht. Danach müßten dann die Mittel für die Behandlung dieser Zustände gewählt werden. Von diesem Standpunkt aus hat *Päßler*[5] an infizierten Tieren die Wirksamkeit verschiedener Herz- und Vasomotorenmittel in den Endstadien der Toxinvergiftung geprüft. Für die Anfangsstadien der Kreislaufschwäche am Menschen verdanken wir *Schwartz*[6] wertvolle Beobachtungen. Es liegt jedoch auf der Hand, daß die Deutung solcher Versuche derzeit noch großen Schwierigkeiten begegnet, weil man erstlich den pathologischen Zustand noch nicht genügend analysiert hat, auf den die Mittel einwirken sollen, anderseits weil den meisten Vasomotorenmitteln auch eine mehr oder weniger deutliche Wirkung auf das Herz zukommt, ebenso aber auch den Herzmitteln Wirkungen auf die Gefäße nicht fehlen. *Herz- und Gefäßmittel.*

Wenn es sich vorwiegend um Herzschwäche handelt, so wäre in erster Linie an die Anwendung von Digitalis zu denken; doch ist es selbstverständlich, daß man bei akuter Kreislaufschwäche von der Einführung der Folia Digitalis per os wegen des langsamen Eintretens ihrer Wirkung nicht viel erwarten kann. Indes steht in der intravenösen Strophanthininjektion ein Verfahren zur Verfügung, von *Mittel mit vorwiegender Herzwirkung.*

---

[1] *Romberg* u. *Heinecke*, D. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 69, S. 429.

[2] *Krehl*, Pathol. Physiol. Leipzig 1918, 9. Aufl., S. 450; vgl. auch *Ortner*, Prag. Ztschr. f. Heilk. 1905, S. 183; *Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 135.

[3] *Rolly*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 283; *Steyskal*, Ztschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 44, S. 367, u. Bd. 51, S. 129.

[4] Vgl. darüber *Gottlieb*, Med. Klin. 1905, Nr. 25.

[5] *Päßler*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[6] *G. Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 135.

dem man bei seiner raschen Wirkung gute Erfolge erwarten darf. In der Tat konnte man bei Typhuskollaps und in anderen Kollapszuständen nach intravenöser Injektion von 0·5 *mg* Strophanthin Zunahme der Pulsamplitude mit Drucksteigerung beobachten (*Höpffner, Liebermeister*[1]).

Campher. Bei einem Versagen der motorischen Apparate kann ferner der Campher die Tätigkeit des Herzens verbessern.

In der Indikation gegen Herzschwäche gibt man den Campher zu 0·1—1·0 *g* in Form des Oleum camphoratum (10%ig) oder des Oleum camphoratum forte (20%ig) oder auch in Öl und Äther gelöst als subcutane Injektion. Vom Magen aus wird die in Wasser schwer lösliche Substanz nur langsam und sehr unregelmäßig resorbiert. Vom subcutanen Zellgewebe aus vermag der Campher infolge seiner Flüchtigkeit und Lipoidlöslichkeit eher in wirksamen Mengen in das Blut einzutreten. Die Wirkung ist aber flüchtig, weil der Campher im Organismus in die unwirksame Camphoglykuronsäure übergeführt wird (*Schmiedeberg* u. *Hans Meyer*[2]). Anstatt bei der subcutanen oder besser intramuskulären Injektion von Campheröl ein Depot anzulegen, von dem aus das Mittel allmählich resorbiert wird, kann man auch die — wenn auch geringe — Wasserlöslichkeit des Camphers benützen (1 : 500 bei 15° C), um durch intravenöse Injektion camphergesättigter Salzlösung wirksame Mengen ins Blut zu bringen (*Leo*[3]).

Sonstige Campherwirkungen. Aus dem Gesamtbild der Campherwirkung ist hier auf die Erregung der Großhirnfunktionen zurückzuweisen (S. 28). Große Gaben rufen am Tiere klonische Krämpfe hervor, die jedoch beim Menschen nur sehr selten beobachtet werden, da der Abstand der therapeutischen und der toxischen Gaben sehr groß ist. Man kann 4—5 *g* Campher pro die ohne Gefahr in Form des Campheröls subcutan injizieren. Atmungs- und Gefäßnervencentren werden erregt, eine verstärkte Durchblutung der Haut führt schon nach kleinen Gaben zu subjektivem Wärmegefühl. Durch größere Gaben läßt sich die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur erniedrigen.

Mittel mit vorwiegender Gefäßwirkung. In einem Falle reiner Gefäßlähmung ist von Herzmitteln kein Nutzen zu erwarten, sondern eine Besserung ist nur durch Wiederverengerung des Splanchnicusgebietes möglich: die vorher blutarmen, peripheren Gefäßgebiete (Haut und Muskeln) erhalten dann wieder reichlich Blut (*v. Basch*[4]), der Blutstrom im Gehirn wird beschleunigt (*Biedl*[5]), das Herz erhält wieder genügende Füllungen und der Aortendruck steigt. *Umschaltung der Blutverteilung.* In dieser Weise bekämpfen reflektorisch wirksame sensible Reize und die central angreifenden vasomotorischen Erregungsmittel, z. B. das Strychnin und Coffein, die Gefäßlähmung. Anderseits vermögen auch peripher angreifende, gefäßverengende Substanzen, wie das Adrenalin, eine derartige Umschaltung der Blutverteilung unabhängig von den gelähmten Vasomotorencentren herbeizuführen.

Sensible Reize. Im allgemeinen kann man sagen, daß sehr starke sensible Reize den Blutdruck reflektorisch erniedrigen, schwächere Reize ihn

---

[1] *Höpffner,* D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 485; *Liebermeister,* Med. Klinik 1908, Beiheft 8.

[2] *Schmiedeberg* u. *Hans Meyer,* Ztschr. f. physiol. Chem. 1879, Bd. 3, S. 422.

[3] *Leo,* Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 43, sowie Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 11; *Weintraud,* ebenda. 1913, Nr. 28; *Hosemann,* Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 44 u. a. Der synthetische Campher ist dem natürlichen gleichwertig: *Joachimoglu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80.

[4] *v. Basch,* Ber. d. Sächs. Akad. d. Wiss. 1875, Bd. 27, S. 373.

[5] *Biedl* u. *Rainer, Pflügers* Arch. 1900, Bd. 79, S. 158.

dagegen steigern. Die Möglichkeit solcher reflektorischer Wirkungen von der Haut aus erklärt die Wirkung der Senfteige und Senfbäder, der hautreizenden Einreibungen u. s. w. Plethysmographisch läßt sich zeigen, daß auf solche sensible Reize hin das Nierenvolum abnimmt, der Füllungszustand der Hirngefäße aber verbessert wird, während der Blutdruck steigt (*Wertheimer, Roy* u. *Sherrington*[1]).

Strychnin.

Den Typus eines direkt wirkenden Vasomotorenmittels repräsentiert am reinsten das Strychnin. Sein Einfluß auf den Kreislauf ist eine Teilerscheinung seiner Wirkung auf das Centralnervensystem. Therapeutisch ist dabei die Tatsache von Wichtigkeit, daß die Steigerung der Erregbarkeit vasomotorischer Centren schon vor dem Ausbrechen tetanischer Erscheinungen eintritt. Leichte sensible Reizungen, wie Anblasen des Felles beim Kaninchen, rufen in diesem Zustande starke reflektorische Blutdruckerhöhung hervor. Eine dauernde Drucksteigerung tritt an normalen Tieren allerdings erst ein, wenn auch die Reflexerregbarkeit der motorischen Centren des Rückenmarks einen gewissen Grad erreicht hat[2]. Bei darniederliegender Erregbarkeit des Centralorgans wird die Gefahr der Krämpfe dagegen weit geringer sein: man kann deshalb die Kreislaufverhältnisse bei chloralisierten Tieren durch Strychnin bessern, ohne daß Krämpfe aufzutreten brauchen. Diese Wirkungen begründen die Anwendung des Mittels bei akuter Alkohol- oder Chloralvergiftung sowie bei ähnlichen Kreislaufstörungen, bei denen es in der Therapie anderer Länder weit mehr im Gebrauche ist als bei uns[3]. Neuerdings empfiehlt *E. Neißer*[3] die prophylaktische Anwendung gegen die Gefahr des Vasomotorenkollapses nach Operationen, bei Typhus u. s. w. (3 mal täglich 1—2 *mg* subcutan, auch bei wochenlangem Gebrauch ohne Störung durch Kumulation (vgl. S. 24).

Coffein

Dem Strychnin schließt sich die Wirkung des weniger gefährlichen Coffeins auf den Kreislauf an. Die Blutdrucksteigerung durch Coffein ist allerdings niemals so hochgradig.

als Excitans.

Auch das Coffein haben wir schon als ein Erregungsmittel für das gesamte Centralnervensystem kennen gelernt. Seine vasomotorische Wirkung geht Hand in Hand mit einer Erregung des Atmungscentrums und mit einer Anregung der Großhirnfunktionen. Dadurch wird die Anwendung des Coffeins als eines der wirksamsten Analeptica in allen Fällen verständlich, wo die Kreislaufstörung eine Folge des Darniederliegens sämtlicher Funktionen des Centralnervensystems darstellt.

Experimentell ist festgestellt, daß bei alkoholvergifteten Hunden unter dem Einfluß des Coffeins die vasomotorische Erregbarkeit wieder zunimmt und der Blutdruck schon nach mittleren Gaben wieder auf normale Werte ansteigt[4]. Die Wiederkehr der reflektorischen Erregbarkeit kann man auch sehr gut an Kaninchen in der Chloralnarkose beobachten. *Päßler*[5] studierte den Einfluß des Coffeins auf den geschädigten Kreislauf infizierter Kaninchen. Auch in den Endstadien hochgradiger Vasomotorenlähmung konnte er durch subcutane Injektion von Coffeinum natrio-salicylicum den gesunkenen Blutdruck wieder heben. Dabei kehrte die reflek-

---

[1] *Wertheimer,* Arch. de physiol. 1893, Nr. 2, sowie *Roy* u. *Sherrington*, Journ. of Physiology 1890, Bd. 11, S. 85.
[2] Vgl. *Denis,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20, S. 306.
[3] *E. Neißer,* Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 3.
[4] Vgl. *Binz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 31.
[5] *Päßler,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

torische Erregbarkeit der Vasomotorencentren wieder, resp. sie besserte sich, und dieser günstige Einfluß hielt längere Zeit, bis $1^1/_2$ Stunden an.

Blutdruckwirkung. Im Tierexperimente läßt sich zeigen, daß gerade mittlere Dosen von Coffein den Blutdruck günstig beeinflussen; bei einer Vergrößerung der Gabe steigt der arterielle Druck nicht weiter, sehr große Gaben oder direkte rasche Injektion ins Blut erzeugen sogar Druckabfall. Dies sind die Folgen gleichzeitiger peripherer Erweiterung wichtiger Gefäßgebiete und einer Verminderung der Herzleistung, welche Coffein in toxischen Dosen zweifellos nach sich zieht. Die Erörterung der Herzwirkung des Coffeins hat ergeben, daß unter normalen Verhältnissen ein günstiger Einfluß auf die Herzleistung nicht eintritt; nach größeren Gaben nehmen die vom Herzen in der Zeiteinheit ausgetriebenen Pulsvolumina sogar ab.

Es bestehen also in der Coffeinwirkung auch Einflüsse, die im Sinne einer Herabsetzung des arteriellen Druckes wirksam sind. Wenn sich derselbe nach mittleren Gaben trotzdem auf der Höhe hält, ja wenn der Blutdruck gerade bei darniederliegender Funktion der Vasomotoren sogar deutlich verbessert wird, so ist dies durch Erregung der Vasomotorencentren zu erklären (*Bock*[1]). Neben einer verringerten Herzleistung haben wir sonach während der Coffeinwirkung einen verstärkten Tonus der Splanchnicusgefäße anzunehmen.

Verhalten des Pulses. Es ist ferner erwähnt worden, daß dem Coffein auch zwei entgegengesetzte Wirkungen auf die Pulsfrequenz zukommen. Einerseits erregt es das Vaguscentrum und verlangsamt dadurch die Pulse (*Wagner, Bock, Swirski*[2]). Nach therapeutischen Gaben am Menschen ist diese Wirkung die vorwiegende[3]. Nach größeren Gaben ist dagegen die Pulsfrequenz immer beschleunigt durch Erregung der Acceleransendigungen im Herzen selbst. Vielleicht spielt diese Wirkung auf die motorischen Apparate im Herzen bei pathologischen Zuständen eine größere Rolle.

Bedeutung der veränderten Blutverteilung. Therapeutisch wird die Veränderung der Blutverteilung durch Coffein bei vasomotorischen Lähmungszuständen benutzt. Auch spielt die Verdrängung des Blutes aus den Eingeweidegefäßen vielleicht neben der direkten Erregung von Großhirnfunktionen bei der Anwendung der coffeinhaltigen Genußmittel eine Rolle. Die Wirkung des Kaffees gegen die Müdigkeit nach dem Essen kann auf eine Gegenwirkung des Coffeins gegen die Blutüberfüllung der Darmgefäße nach reichlicher Nahrungsaufnahme bezogen werden und wäre geeignet, die mit der Darmhyperämie verbundene Hirnanämie zu bekämpfen. Die bessere Durchblutung der Haut nach Coffein äußert sich in dem subjektiven Wärmegefühl nach der Aufnahme coffeinhaltiger Getränke.

Indirekte Wirkung auf das Herz. Von großer Bedeutung ist die indirekte Wirkung der vasomotorischen Erregung und der Blutdrucksteigerung auf das Herz. Es strömt in der Coffeinwirkung dem rechten Herzen infolge der Verengerung der Eingeweidegefäße mehr Blut zu, und es muß dadurch — im Gegensatz zu den Verhältnissen am reduzierten Kreislauf ohne Gefäßinnervation — sekundär zu einer Verbesserung der Herzarbeit

[1] *Bock,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 367.
[2] *Wagner,* Diss. Berlin 1885; *Bock,* a. a. O.; *Swirski, Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103.
[3] Vgl. *Riegel,* Kongr. f. inn. Med. 1884.

kommen. Dieselbe wird noch durch die peripher angreifende Erweiterung der Herzgefäße begünstigt. Durch *Santesson*[1] ist diese indirekte Steigerung der Herzleistung durch Coffein einwandfrei nachgewiesen. Dabei mag in pathologischen Zuständen auch die Zunahme der absoluten Kraft, d. h. der Fähigkeit des Herzens, einen höheren Widerstand zu überwinden, von Bedeutung sein. Ein vorher geschwächtes Herz könnte dann den gesteigerten Ansprüchen besser entsprechen, welche die Blutdruckerhöhung an seine systolische Energie stellt.

Anwendung der Doppelsalze.

In der Indikation als Kreislaufmittel wendet man an Stelle des reinen Coffeins lieber die löslichen Doppelsalze, Coffeinum natrio-benzoicum und Coffeinum natrio-salicylicum an, die in Wasser gut löslich sind und in etwa doppelter Gabe wie das reine Coffein, zu 0·2—0·5 *g*, zweckmäßig in subcutaner Injektion gegeben werden. Bei Kollapszuständen, in narkotischen Vergiftungen, bei drohender Herzschwäche etc. ist auch starker schwarzer Kaffee in Gebrauch.

Coffeinum purum.

Das Coffeinum purum (Kaffein oder Thein) bildet seidenglänzende Nadeln von schwach bitterem Geschmack, in Wasser ist es schwer löslich (1 : 50), in Alkohol leichter, am besten in Chloroform (1 : 6), durch welches Lösungsmittel das Coffein auch aus den Drogen extrahiert werden kann. Seiner chemischen Konstitution nach ist das Coffein Trimethylxanthin. Über die ihm pharmakologisch nahestehenden Dimethylxanthine, Theobromin und Theophyllin vgl. S. 409.

Coffeinhaltige Genußmittel.

In allen Gegenden der Erde werden Pflanzen, in denen diese Körper vorkommen, als Genußmittel gebraucht. Eine Tasse aus 16 *g* gerösteten Kaffeebohnen entspricht etwa 0·1—0·12 *g* Coffein; die gleiche Menge ist in einem Aufguß von 5—6 *g* der getrockneten Blätter von Thea chinensis neben Theophyllin enthalten. Aus Afrika stammen die jetzt auch bei uns auf den Markt gebrachten Colanüsse von Cola vera und acuminata. Von Amerika stammt der theobrominhaltige Kakao sowie der sog. Paraguaytee von Ilex paraguariensis und die an Coffein besonders reiche Pasta guarana von Paullinia sorbilis, die eine Zeitlang als Mittel gegen Kopfschmerz verwandt wurde.

Nebenbestandteile der coffeinhaltigen Getränke.

An der Bedeutung der coffeinhaltigen Getränke als Genußmittel sind neben dem Coffein, dem weitaus wichtigsten Träger der Wirkung, auch andere Substanzen beteiligt. Im Kaffee kommen die beim Rösten aus Legumin, Zucker und Hemicellulosen entstehenden aromatisch riechenden Substanzen in Betracht, im Tee die ätherischen Öle der Blätter. Diesen Beimengungen verdanken die coffeinhaltigen Getränke ihren specifischen Geruch und Geschmack. Sie sind aber auch nicht ohne Wirkung auf das Centralnervensystem und rufen Steigerung der Atemfrequenz, Muskelunruhe und merkbare psychische Erregung hervor[2]. In dem sog. coffeinfreien Kaffee, dem etwa zwei Drittel seines Coffeingehaltes durch Benzolextraktion entzogen sind, ist der Wohlgeschmack erhalten, die erregenden Wirkungen auf das Nervensystem aber fehlen[3].

Sonstige Coffeinwirkungen.

Aus dem Gesamtbilde der Coffeinwirkung sei hier auf die Beeinflussung der Großhirnfunktion[4] (S. 29) und der Atmung, auf die

[1] *Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1901, Bd. 12, S. 259; vgl. auch *Cushny* u. *van Naten*, Archiv. intern. de Pharmacodynamie 1901, Bd. 9, S. 169.

[2] Vgl. *Binz*, Zentralbl. f. klin. Med. 1900, Bd. 21, Nr. 47; dagegen *Geiser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 112.

[3] Vgl. *Harnack*, Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 45.

[4] Insbesondere *Dehio*, Diss. Dorpat 1887, und *E. Kraepelin*, „Die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel". Jena 1892.

diuretische (S. 410) und die Muskelwirkung (S. 485) verwiesen. Von Interesse ist auch die Steigerung der Körperwärme, die schon nach mittelgroßen Gaben etwa 0·5° betragen kann, nach toxischen Gaben aber 1° C überschreitet.

Vergiftung durch Coffein. Akute Giftwirkungen durch Coffein sind in Selbstversuchen sowie bei der übermäßigen Aufnahme coffeinhaltiger Getränke beobachtet worden. Schon nach 0·5—0·6 *g* können rauschartige Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Schwindel und Muskelzittern eintreten, ferner Brechneigung und Durchfälle sowie starker Harndrang. Nach größeren Gaben von ca. 1 *g* treten zu diesen Erscheinungen Herzklopfen, bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz und Irregularität der Herztätigkeit, Angstgefühl und die Symptome von Angina pectoris hinzu[1]. Die Vergiftung pflegt ohne schwerere Nachwirkungen abzuklingen. Bei weniger empfindlichen Personen sind sogar 1·5 *g* auf einmal ohne gefährliche Symptome ertragen worden[2].

Schicksal im Organismus. Nur ein geringer Teil des eingeführten Coffeins wird unverändert im Harn ausgeschieden (*Rost*[3]), ein anderer Teil erscheint nach allmählicher Abspaltung der Methylgruppen als Monomethylxanthin und Xanthin im Harn wieder (*Bondzynski* u. *Gottlieb, Albanese, Krüger* u. *Schmidt*[4]). Der größte Teil aber wird im Organismus vollständig zersetzt. In gleicher Weise werden die Dimethylxanthine entmethyliert.

Campher. Als Vasomotorenmittel wird ferner der Campher angewandt. Auf S. 305 ist erwähnt, daß er Blutverteilung und Blutdruck durch Erregung der Vasomotorencentren verändert. Dazu sind allerdings an normalen Versuchstieren krampfmachende Gaben erforderlich. Am Menschen gelangen dagegen Gaben zur Anwendung, die noch weit unter den krampfmachenden liegen, und dennoch verbessert die subcutane Injektion von 0·1—0·4 Campher tatsächlich, wenn auch oft nur vorübergehend, die Kreislaufverhältnisse selbst noch in der Agonie. Auch an infizierten Tieren hat *Päßler*[5] eine deutliche Verbesserung der Vasomotorenfunktion nach Campher beobachtet.

Wirksamkeit bei Kreislaufstörungen. Dies legt die Annahme nahe, daß der Campher vielleicht gerade auf die darniederliegende Funktion der Centren eine stärkere Wirksamkeit entfaltet. Man beobachtet häufig, daß Centren bei herabgesetztem Tonus schon auf geringere Gaben erregender Substanzen ansprechen als bei optimaler Funktion — wie etwa eine Saite durch eine geringere Kraft gespannt werden kann, wenn sie vorher entspannt war.

Diese theoretisch wie praktisch gleich wichtige Tatsache entzieht sich bisher einem näheren Verständnis. In ähnlicher Weise wird durch Alkohol oder Coffein die centrale Innervation der Muskelbewegung deutlich gesteigert, wenn die Mittel in Ermüdungszuständen[6] angewandt werden, während die normale Muskelinnervation durch die gleichen Gaben nicht meßbar beeinflußt wird. Das gleiche gilt von der Wirkung kleiner Alkoholgaben auf das Atemcentrum[7]. So

---

[1] Vgl. *K. B. Lehmann,* Arch. f. Hygiene 1898, Bd. 32, S. 310; *Curschmann,* Deutsche Klin. 1873, S. 377.

[2] Vgl. Selbstversuch *v. Frerichs, Wagners* Handwörterb. d. Physiol. Braunschweig 1853, Bd. 3, S. 721.

[3] *Rost,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 56.

[4] *Bondzynski* u. *Gottlieb,* Ber. d. Chem. Ges. 1895, Jahrg. 28; *Albanese,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 449; *Krüger* u. *Schmidt,* Ber. d. D. Ges. 1899, Bd. 32, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 259.

[5] *Päßler,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[6] Vgl. die myographischen Versuche von *Frey*; Mitt. d. Schweiz. Klin. 1896, IV. Reihe, Heft 1; *Joteyko,* Trav. Solvay 1904, Bd. 6.

[7] Vgl. *Wendelstadt, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76, S. 223.

mag es sich auch erklären, daß die herabgesetzte Funktion der Vasomotorencentren durch Erregungsmittel verbessert wird, während die widerstandsfähigere optimale Funktion in der Norm durch die gleichen Gaben unbeeinflußt bleibt.

Folgen der Campherwirkung am gestörten Kreislauf.

Dazu kommt noch, daß die Folgen der gleichen Wirkung sich beim gestörten Kreislauf viel deutlicher geltend machen als am gesunden. Mäßige Gefäßverengerungen ändern am gesunden Tier nur die Blutverteilung, der Blutdruck braucht dank der normalen Balancierung nicht anzusteigen. Ist die Balance am pathologischen Kreislauf dagegen gestört und stellen die Vasomotorenmittel durch Verengerung der Bauchgefäße die normale Blutverteilung wieder her, so muß der vorher erniedrigte Blutdruck zunehmen.

***Alkohol** als Kollapsmittel.*

Von diesem Standpunkte sind auch die Erfahrungen zu beurteilen, die man vielfach bei der Behandlung der Kreislaufschwäche mit kleinen Alkoholgaben gemacht hat. „Die unbefangene ärztliche Beobachtung", sagt *Kunkel*[1], „kann nicht anders schließen, als daß dem Alkohol wenigstens in gewissen pathologischen Zuständen eine rasche und günstige Einwirkung auf die geschwächte Herz- und Atmungstätigkeit zukommt. Einige Eßlöffel guten Weines, einem in schwerem Kollaps liegenden Patienten mit kaum fühlbarem Puls, flacher, fast erloschener Atmung, blassem, kaltem Gesicht gegeben, lassen schon nach einigen Minuten die Wangen sich röten, den Puls voller, die Atmung tiefer und regelmäßiger werden." Diese günstigen Wirkungen sind jedoch keineswegs unbestritten. Experimentell festgestellt ist die Erregung des Atemcentrums besonders bei Ermüdungszuständen (vgl. S. 377). Wenn der Alkohol auch den Kreislauf unter bestimmten Bedingungen günstig beeinflußt, so kann dies nach unseren derzeitigen Kenntnissen zunächst auf seiner Herzwirkung beruhen. Auf S. 288 ist bereits erörtert, daß neuere experimentelle Untersuchungen eine Verbesserung gerade der abgeschwächten Herztätigkeit glauben feststellen zu können.

Verhalten des Blutdruckes nach kleinen Gaben.

Die Hautgefäße werden schon nach kleinen Alkoholgaben durch den Nachlaß ihres Tonus erweitert. Der Aortendruck steigt aber gleichzeitig etwas an[2]. Schon dies weist darauf hin, daß andere Gefäßgebiete während der Alkoholwirkung enger werden müssen. In der Tat scheint der Alkohol die Gefäße der Eingeweide zu verengern (*Kochmann*[2]), und *Dixon*[3] hat neuerdings durch Plethysmographie gezeigt, daß die Vasoconstriction der Darmgefäße mit der Blutdrucksteigerung zusammenfällt. Dabei war die Erhöhung des Aortendruckes besonders ausgiebig, wenn der Blutdruck vorher abnorm niedrig war. Nach *Dixon* ist die Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiete zum Teil central bedingt, und gerade diese Komponente der Alkoholwirkung mag vielleicht bei darniederliegendem Kreislauf besonders hervortreten. Zum Teil greift die Gefäßverengerung aber jedenfalls auch an peripheren Apparaten an, da sie auch nach Ausschaltung der vasomotorischen Centren nicht ausbleibt (*Kochmann, Wood* und *Hoyt*[4]).

[1] *Kunkel,* Handb. d. Toxikol. 1901, S. 408.
[2] Vgl. *Haskovec,* Arch. de méd. exp. 1901, Bd. 13, S. 539; *Kochmann,* Arch. intern. de Pharmacodynamie 1904, Bd. 13, S. 329; *Bachem,* ebenda 1905, Bd. 14, S. 437.
[3] *Dixon,* Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35, S. 346.
[4] *Kochmann,* a. a. O.; *Wood* u. *Hoyt,* Mem. of the nat. Sciences, Washington 1905, Bd. 10.

Verbesserung der Blutverteilung. Danach vermag der Alkohol die Blutverteilung durch Verdrängung des Blutes aus den Eingeweiden und durch gleichzeitige Erweiterung peripherer Gefäßgebiete zu verändern. Durch Überwiegen der Vasoconstriction kommt es besonders bei vorher abnorm niedrigem Blutdruck zur Verbesserung des Kreislaufes und damit indirekt zu einer besseren Durchblutung des Herzens. Auch am Menschen ist die Blutdruckerhöhung nach kleinen Gaben, etwa 60—80 cm^3 10%igen Alkohols oder Weines, nachweisbar[1].

Äther. Nächst dem Campher wird bekanntlich der Äther am häufigsten als Analepticum bei Kreislaufschwäche gebraucht. Man war nach früheren Untersuchungen genötigt, einen günstigen Einfluß auf den Kreislauf bei der subcutanen Injektion oder bei innerlicher Anwendung (Hoffmannstropfen bei Ohnmachtsanwandlungen) ausschließlich auf die reflektorische Wirkung der sensiblen Reizung am Orte der Applikation zu beziehen. Neuerdings haben jedoch plethysmographische Versuche von *Derouaux*[2] ergeben, daß geringe Äthergaben, ähnlich wie der Alkohol, vom Blute aus die Gefäße der Innenorgane zur Contraction bringen, so daß der Blutdruck unter Umständen nicht unerheblich ansteigen kann, insbesondere wenn er vorher niedrig war. Eine günstige Einwirkung auf das isolierte Herz hat sich dagegen für den Äther nicht nachweisen lassen. Das im Kreislauf schlagende Herz arbeitet jedoch nach *Derouaux* während der Blutdrucksteigerung kräftiger und rascher. Diese Herzwirkung muß danach als Folge der besseren Durchblutung der Coronargefäße angesehen werden. Die von den Ärzten immer behauptete analeptische Wirkung des Äthers wäre nach diesen Untersuchungen neben der sichergestellten Erregung des Atemcentrums auch auf eine Verbesserung der Blutverteilung durch Erregung vasomotorischer Centren zurückzuführen.

Kochsalzinfusion. Auch auf einem anderen Wege ist es bei Gefäßlähmungen möglich, der stockenden Circulation zu Hilfe zu kommen. Das Ziel, wieder eine bessere Durchblutung des Nervensystems und des Herzens herbeizuführen, kann für einige Zeit auch durch Vermehrung der Blutmenge erreicht werden. Die innere Verblutung entsteht, wie erörtert, dadurch, daß durch die Erschlaffung der Splanchnicusgefäße der Gesamtquerschnitt des Gefäßsystems für die vorhandene Blutmenge zu groß wird. Anstatt durch Wiederverengerung der erweiterten Gebiete, läßt sich demgemäß die Circulationsgeschwindigkeit in den lebenswichtigen Gebieten auch durch bessere Füllung des Gefäßsystems steigern. An Stelle der gefährlichen Transfusion artgleichen Blutes (Hämoglobinurie, Nierenschädigung) bedient man sich zu diesem Zwecke der subcutanen oder intravenösen Infusion indifferenter isotonischer Salzlösungen, am besten der Ca-haltigen alkalischen *Ringer*-Lösung. *Blutdruckwirkung.* Bei normalem Gefäßtonus wird allerdings ein solcher künstlicher Überschuß des Gefäßinhaltes ungemein rasch wieder aus der Gefäßbahn entfernt, wie dies schon die Versuche von *Cohnheim* und *Lichtheim* ergeben haben; bei tiefstehendem Blut-

[1] Vgl. *Binz,* Ther. d. Gegenw. Januar 1899, sowie *Kochmann,* a. a. O., u. a.
[2] *Derouaux,* Arch. intern. de Pharmacodyn. 1909, Bd. 19, S. 63.

druck dagegen wird die Salzlösung weit langsamer aus dem Blute in die Wasserdepots des Organismus und in den Harn übertreten und circuliert längere Zeit. Bei unversehrter Innervation ist das Splanchnicusgebiet auch besser im stande, den Überschuß des Gefäßinhaltes in sich aufzunehmen, und die Blutdrucksteigerung bei Kochsalzinfusion ist deshalb in der Norm nicht bedeutend, auch solange sich die Gefäßwand des eingeführten Salzwassers noch nicht entledigt hat. Wenn das Splanchnicusgebiet dagegen bei Vasomotorenlähmung überfüllt und sein Fassungsvermögen dadurch herabgesetzt ist, so wird der gesunkene Blutdruck schon durch mäßige Flüssigkeitszufuhr ausgiebig gesteigert und dadurch eine Verbesserung des darniederliegenden Kreislaufes erreicht[1].

Ausscheidung von Giften.

Bei Kreislaufstörungen infolge von Infektionskrankheiten begünstigt die Kochsalzinfusion gleichzeitig durch sog. Organismuswaschung die Ausscheidung von Giften[2], soweit dieselben nicht sehr fest an das Gewebe gebunden sind (z. B. Diphtherietoxin[3]). Bei großen Wasserverlusten, wie bei Cholera und Brechdurchfall, wirkt die Infusion auch der Austrocknung der Gewebe entgegen. Auf die Dauer vermag allerdings die Kochsalzinfusion nur auf indirektem Wege (Giftausscheidung etc.) zu nützen; denn die Innervation der Gefäße wird durch die bessere Füllung des Gefäßsystems nicht verbessert, und trotz der günstigen Beeinflussung des Blutdruckes während der Infusion bleiben bei schweren experimentellen Infektionen die sensiblen Reize unwirksam, wenn die Produktion der gefäßlähmenden Gifte fortdauert[4].

Kochsalzinfusion gegen Verblutung.

Weit günstiger liegen deshalb die Bedingungen für die lebensrettende Wirkung einer vorübergehenden Vermehrung des Gefäßinhaltes beim drohenden Verblutungstode. *Goltz*[5] vertrat zuerst die Ansicht, daß der Tod nach schweren Blutverlusten zuweilen nicht deshalb eintritt, weil die noch vorhandenen Blutreste nicht mehr zur Aufrechterhaltung der Gewebeatmung genügen, sondern weil sie nicht mehr zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes hinreichen. Auch bei Verblutung nach außen ist der Organismus zunächst bestrebt, das Blut durch kompensatorische Verengerung des Hautgefäßgebietes den lebenswichtigen Organen zuzuführen. Genügt diese Regulation und das Nachströmen von Gewebswasser ins Blut aber nicht, um dem Herzen eine genügende Blutmenge zufließen zu lassen, so muß sich, ganz wie bei der Gefäßlähmung, sekundär Herzschwäche einstellen.

Mechanischer Verblutungstod.

In der Tat ist kaum eine symptomatische Therapie experimentell besser zu demonstrieren, als die belebende Wirkung der Kochsalzinjektion nach Verblutung eines Tieres bis zur Atmungs- und Pulslosigkeit.

Bei sonst unbedingt tödlichen Blutverlusten.

Der experimentelle Beweis, daß die Kochsalzinfusion auch bei sonst unbedingt tödlichen Blutverlusten lebensrettend wirkt, wurde zunächst durch Versuche am Hunde unternommen. Derselbe stößt aber auf die Schwierigkeit, die

---

[1] Vgl. die Versuche von *Päßler* an infizierten Tieren. D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[2] Vgl. *Dastre* u. *Loye,* Arch. de Physiol. 1889, S. 253; *Sahli, Volkmanns* Vortr. N. F. 1890/94, Nr. 11; *Bosc* u. *Vedel,* Comptes rendus, Soc. de Biol. 1896; *Lenhartz,* D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 189.

[3] Vgl. *Enriques* u. *Hallion,* Comptes rendus de la Soc. biol. 1896, S. 756.

[4] Vgl. *Päßler,* a. a. O.

[5] *Goltz, Virchows* Arch. 1864, Bd. 29.

innerhalb erheblicher Grenzen schwankende Blutmenge der Versuchstiere im Einzelfall richtig abzuschätzen; Blutverluste, die unter 4·6% des Körpergewichtes liegen, werden meist auch ohne Infusion noch gut ertragen, solche über 5·1 bis 5·4% sind in der Regel tödlich. Die Mehrzahl der neueren Beobachter ist der Meinung, daß nach derart weit getriebener Verblutung auch die Infusion das Leben nicht mehr dauernd zu erhalten vermag; vielmehr gehen die Hunde trotz des unmittelbaren Erfolges nachträglich an dem Mangel an Sauerstoffüberträgern zu grunde[1].

Keinerlei Zweifel besteht aber daran, daß die Infusion auch am Hunde ausnahmslos zu rascher Erholung der verbluteten Versuchstiere führt, auch wenn vor der Infusion bereits die Atmung aufgehört hat, die Reflexerregbarkeit verschwunden und kein Herzschlag mehr nachweisbar war (*Kronecker*[2]).

Symptomatisch zweifelloser Nutzen.

Nach allen klinischen Erfahrungen scheint es[3], daß der Wirkung der Infusion am Menschen eine größere Bedeutung für die Lebensrettung zukommt als an den Versuchstieren. Die Inkongruenz der klinischen Erfahrungen und des Tierversuchs in diesem Punkte hängt vielleicht damit zusammen, daß das Gefäßsystem des Menschen — insbesondere nach schweren Operationen (Chloroformnarkose!) — einer so weitgehenden Anpassung an den Blutverlust nicht fähig ist wie das Gefäßsystem der Versuchstiere, so daß ausgeblutete Menschen der Gefahr des mechanischen Verblutungstodes schon nach geringeren Blutverlusten ausgesetzt sind als diese[4]. Beim Hunde z. B. kommt es infolge der ausgiebigen regulatorischen Contraction des Splanchnicusgebietes erst zur Atmungs- und Pulslosigkeit, wenn auch der Verlust der roten Blutkörperchen an sich schon ein tödlicher ist, während beim Menschen Verblutungskollaps schon früher einzutreten scheint.

Betreffs der Bedeutung der Transfusion für den Ersatz der verlorenen oder unbrauchbar gewordenen Blutkörperchen vgl. S. 493.

Adrenalin.

Das wirksamste Mittel zu einer raschen Verbesserung des Kreislaufs in allen Zuständen von Gefäßlähmung ist die intravenöse Adrenalininjektion. Sie kommt dem stockenden Kreislauf von einem anderen Angriffspunkte aus zu Hilfe als die früher besprochenen Vasomotorenmittel: Das Adrenalin verengert durch seine periphere Wirkung auf die Gefäßwände die Aortenbahn (vgl. S. 311) und vermag insbesondere den Tonus der Splanchnicusgefäße, selbst nach ihrer völligen Erschlaffung infolge centraler Gefäßlähmung, wieder herzustellen. Dadurch wird die pathologische Blutverteilung während der Dauer der Adrenalinwirkung wieder zur Norm gebracht, obwohl die Lähmung der Centren fortdauert; der verloren gegangene centrale Tonus der Gefäße wird für einige Zeit durch einen gesteigerten peripheren Tonus ersetzt. Da das Adrenalin gleichzeitig ein mächtiges Erregungsmittel der Herztätigkeit ist, so wäre es das ideale Mittel zur Bekämpfung der Circulationsschwäche, wenn seine Wirkung nicht

---

[1] Vgl. *Maydl*, Wiener med. Jahrb. 1884, H. 1; *Schramm*, ebenda 1885, und *Feis*, *Virchows* Arch. 1894, Bd. 138, S. 75.

[2] *Kronecker* u. *Sander*, Berl. klin. Woch. 1879, S. 768, und Korrespondenzbl. f. Schw. Ärzte 1886, Nr. 16—18.

[3] Vgl. darüber u. a. *Schwarz*, Hab.-Schr. Halle 1881; *Schönborn*, Handb. d. spez. Path. u. Ther. von *Penzold-Stintzing*, Jena 1895, Bd. 2, S. 3; *Küttner*, Beitr. f. klin. Chir. 1903, Bd. 40, S. 609, sowie die eingehende Literaturzusammenstellung bei *Laufer*, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, S. 422.

[4] Vgl. *Leichtenstern*, *Volkmanns* Vortr. N. F. 1890—1894, Nr. 25.

eine relativ flüchtige wäre. Immerhin scheint der Erfolg gerade bei darniederliegendem Kreislauf und an abgekühlten Tieren besonders lange anzuhalten. Im Tierexperimente kann er durch kontinuierliche Infusion stundenlang aufrecht erhalten werden (*Kretschmer*[1]).

Experimentelle Beweise.

Experimentell ist die Wiederbelebung durch Adrenalin bei der Chloroform- und Kalivergiftung des Herzens (vgl. S. 289) seit längerer Zeit erwiesen[2]. Weiterhin ist auch für die Kreislaufschwäche bei Diphtherievergiftung (*Fr. Meyer*[3]) gezeigt worden, daß fast schon sterbende Tiere, deren Blutdruck bereits auf 30—40 *mm* Hg gefallen war, durch Adrenalin noch bis 7 Stunden am Leben erhalten werden konnten; der Blutdruck blieb nach einer einmaligen Injektion 30—40 Minuten lang auf normaler Höhe, die Atmung besserte sich, die Reflexe kehrten wieder, und der schlechte und sehr langsame Puls wurde rasch und kräftig. Zu diesem erstaunlichen Erfolge experimenteller Therapie dürften die Gefäß- und Herzwirkungen des Adrenalins zusammenwirken. Infolge der Wiederverengerung des Strombettes steigt die Circulationsgeschwindigkeit und es strömen dem Herzen in der Zeiteinheit wieder normale Blutmengen zu. Daß das Herz dieselben trotz der weitgehenden Schädigung durch die Diphtheriegifte zu bewältigen und weiterzubefördern vermag, ist wohl der direkten Herzwirkung des Adrenalins — Verstärkung der Contraction und Pulsbeschleunigung — zu danken.

In allen Fällen von centraler Gefäßlähmung (Vergiftung durch Chloralhydrat, lähmende Bakteriengifte etc.) oder von peripherer Lähmung des Splanchnicusgebietes (akute Arsenvergiftung) läßt sich im Tierexperiment der fast bis zur Abszisse gesunkene Blutdruck durch Adrenalin wieder zur Norm bringen.

Klinische Erfolge.

Am Menschen läßt sich die Umlagerung des Blutes aus den Bauchgefäßen in die peripheren Gefäßgebiete ganz analog den Erfahrungen des Tierexperimentes erweisen (*Rosenow*[4]). Klinisch erprobt wurde die intravenöse Adrenalininjektion zuerst von *L. Heidenhain*[5], der sie in Kombination mit der Kochsalzinfusion gegen die Kreislaufschwäche bei schwerer allgemeiner Peritonitis anwandte. Die pathologische Blutverteilung entsteht hier durch die entzündliche Hyperämie der Mesenterial- und Peritonealgefäße, sie beruht aber nach den Untersuchungen von *Heinecke*[6] auch auf einer Lähmung der Vasomotorencentren durch die resorbierten Bakteriengifte. Diese innere Verblutung infolge von Gefäßlähmung wird nach *Heidenhains* seitdem mehrfach bestätigten Erfahrungen oft mit überraschendem Erfolge durch die langsame Injektion von etwa $^1/_2$ *mg* Adrenalin (= Suprarenin. hydrochloric.) in $^3/_4$ — 1 *l* körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung

---

[1] *Kretschmer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 423; vgl. auch neuere Versuche an arsenvergifteten Tieren von *Holzbach,* ebenda 1912, Bd. 70, S. 183.
[2] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 38, S. 99.
[3] *Fr. Meyer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 208.
[4] *Rosenow,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127, S. 136.
[5] *L. Heidenhain,* Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie 1908, Bd. 18, S. 837.
[6] *Heinecke,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 69, S. 429.

bekämpft. In Fällen, in denen der Organismus der Infektion noch Herr werden kann, kann der Erfolg lebensrettend sein.

Ebenso rationell erscheint die Empfehlung *Kothes*[1], bei drohendem Verblutungstode (innere Blutungen etc.) durch einen Zusatz von Adrenalin zur Infusionsflüssigkeit eine Verbesserung des Tonus der Splanchnicusgefäße mit der besseren Füllung des Gefäßsystems zu kombinieren.

In Übereinstimmung mit den experimentellen Feststellungen haben die bisher vorliegenden Erfahrungen auch am Menschen ergeben, daß die intravenöse Adrenalininjektion bei jeder Form von Kreislaufkollaps wiederbelebend wirkt. So konnte *Kothe*[1] Moribunde ohne fühlbaren Herzschlag, mit erloschenem Cornealreflex und aussetzender Atmung im Herzkollaps nach Lumbalanästhesie, sowie bei akuter Gefäßlähmung (schwerer postoperativer Chok) durch $^1/_2$—1 *mg* Adrenalin wiederbeleben. Die Herztätigkeit besserte sich sogleich, der Puls wurde schon nach wenigen Sekunden fühlbar, die Atmung und die anderen Funktionen des Centralnervensystems kehrten allmählich wieder. Über die Beseitigung schwerster Herz- und Gefäßkollapse im Verlaufe von Pneumonie, Sepsis etc. hat *John*[2] neuerdings berichtet: Selbst wenn alle anderen Analeptica (intravenös Strophanthin, Coffein, Campher) versagt hatten, wurde die bedrohliche Herzschwäche durch $^1/_2$—1 *mg* Adrenalin sogleich behoben, und manchmal dauernde Lebensrettung erzielt.

In allen Fällen weist die sofortige Verstärkung der in bedrohlichster Weise abgeschwächten Herztätigkeit darauf hin, daß die Herzwirkung des Adrenalins bei der Behandlung akuter Kreislaufschwäche mit der Gefäßverengerung zusammenwirkt. Die Verbesserung des Kreislaufs führt dann indirekt auch zu einer Besserung der lebenswichtigen Funktionen des Centralnervensystems. Inwieweit der Erfolg das Leben dauernd zu erhalten vermag, hängt davon ab, ob die Ursache der Kreislaufstörung, z. B. bei Gefäßlähmung, weiter andauert oder ob es sich, wie bei Chok oder Chloroformvergiftung, nur darum handelt, den Kreislauf während einer kritischen Zeit aufrecht zu erhalten. In solchen Fällen dringendster Lebensgefahr hat man neuerdings auch die intrakardiale Injektion von 1 *mg* mit Erfolg versucht (*v. d. Velden*[3]).

Die Besserung des Kreislaufes nach intravenöser Adrenalininjektion bleibt mitunter 6—8 Stunden und länger bestehen. Bei der Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung im Tierexperiment ist diese lange Dauer des Erfolges auffallend. Sie dürfte auf die günstige Wirkung der verbesserten Durchblutung der Vasomotorencentren zurückzuführen sein, deren Erholung dadurch ermöglicht wird.

Die mehrfache Wiederholung der intravenösen Injektion kleiner Gaben wird gut vertragen. Dieselbe hat immer langsam zu geschehen. Von einer Vergrößerung der Dosis über 1 *mg* Suprareninum hydrochloric. hinaus ist nichts zu erwarten. Vielmehr kann die intensivere Blutdrucksteigerung dem an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit

---

[1] *Kothe,* Ther. d. Gegenw. Febr. 1909, und Zentralbl. f. Chir. 1907, Nr. 33.
[2] *John,* Münchner med. Woch. 1909, Nr. 24.
[3] *v. d. Velden,* Münchner med. Wochenschr. 1919, Nr. 10.

stehenden Herzen gefährlich werden. Blässe und Ohnmachtsgefühl Schwindel und Übelkeit, voller und verlangsamter Puls, späterhin starke Pulsbeschleunigung werden mitunter beobachtet. Die intramuskuläre Anwendung von 0·5—1·0 *mg* nähert sich der Wirksamkeit der intravenösen und kann sie in weniger dringlichen Fällen ersetzen (*Rosenow*[1]).

Vielfach hat man auch die subcutane Injektion von Adrenalin bei akuter Kreislaufschwäche versucht[2], wobei große Gaben bis 6—10 *mg* gegeben werden mußten. Doch erscheint diese Applikationsart weniger rationell, da sich das Adrenalin die Wege der Resorption selbst verschließt und dabei im subcutanen Zellgewebe unwirksam werden muß.

Hypophysin. Die Gefäßwirkung der Hypophysenextrakte (Pituitrin, Hypophysin u. s. w.) (vgl. S. 318) ist der des Adrenalins ähnlich, die Blutdrucksteigerung ist geringer, aber von bedeutend längerer Dauer. Zur Behandlung der Kreislaufschwäche werden 1 cm^3 Pituitrin (0·2 *g* Hypophysensubstanz entsprechend) oder 1 cm^3 Hypophysin (1‰ige Lösung der schwefelsauren Salze der aus dem Extrakt gewonnenen Basen) intramuskulär injiziert[3]. Durch die Kombination von Hypophysin mit Adrenalin wird die Blutdruckwirkung verstärkt und ihre Dauer wesentlich verlängert[4].

Digitalissubstanzen. Eine andauernde Verbesserung der Blutverteilung könnte man von einer Verengerung der Darmgefäße durch Digitalissubstanzen erwarten. Experimentell gelingt es, durch dieselben den Blutdruck infizierter Tiere, z. B. bei Diphtherievergiftung, zu heben (*Päßler, Fr. Meyer*[2]). Es ist nicht unmöglich, daß die auf S. 354 erwähnten Erfolge der intravenösen Strophanthintherapie bei Kreislaufkollaps auch mit der Gefäßwirkung des Mittels in Zusammenhang stehen.

Behandlung von Gefäßkrämpfen.

Allgemeine Gefäßkrämpfe. Gefäßkrämpfe spielen in der Pathologie ohne Zweifel eine wichtige, aber noch nicht genügend gekannte Rolle. Man hat allgemeine Gefäßcontraction und Gefäßkrämpfe in bestimmten Gebieten zu unterscheiden. Von den allgemeinen kennt man nur die toxischen genauer. Sie können durch eine Erregung aller vasomotorischen Centren entstehen, z. B. bei Strychninvergiftung oder bei der Erstickung, oder sie können durch eine mehr oder weniger allgemein in den Gefäßwänden angreifende Vasoconstriction bedingt sein, wie bei Adrenalininjektion ins Blut.

Beide Typen können auch endogen für die Pathologie in Betracht kommen. So führt die Kohlensäureüberladung des Blutes bei ungenügender Arterialisation zu einer Übererregbarkeit der vasomotorischen Centren. Sie dürfte die wesentlichste Ursache der Blutdrucksteigerung in Stauungszuständen sein. Eine allgemeine Zunahme des peripheren Gefäßtonus könnte dagegen durch übermäßige Adrenalinsekretion ins Blut bei Störungen der inneren Sekretion der Nebennieren zu stande kommen.

[1] *Rosenow*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127, S. 136.

[2] Vgl. Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden 1909, S. 373; *Päßler*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715; *Fr. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 208.

[3] *Klotz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 348, und Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 21.

[4] *Rohmer*, Münchner med. Wochenschr. 1914, S. 1339.

Endlich unterliegen die vasomotorischen Centren auch mannigfachen reflektorischen Einflüssen und können daher auch pathologisch von entfernten Organen aus beeinflußt werden.

Folgen für die Blutverteilung

Die allgemeine Steigerung des Gefäßtonus hat zunächst eine Veränderung der Blutverteilung zur Folge, denn es werden nicht alle Gefäßgebiete gleichmäßig verengt, vielmehr überwiegt die Vasoconstriction im Splanchnicusgebiete. In erster Linie dienen die Hautmuskelgefäße zur Regulation; andere Gefäßgebiete, wie das des Gehirns und das der Lungen adaptieren sich mehr passiv der Blutverdrängung aus den Bauchorganen. Blutüberfüllung des Gehirns kann somit die Folge mangelhaft kompensierter Gefäßcontraction des Splanchnicusgebietes sein. Auf derartige Störungen leichteren Grades mag die Schlaflosigkeit mancher Menschen im Hochgebirge beruhen, da der Einfluß des Höhenklimas eine Steigerung des allgemeinen Gefäßtonus bedingt. Störungen in den Kompensationen am Kreislauf kommen besonders bei der Arteriosklerose vor. *Romberg* u. *O. Müller*[1] konnten nachweisen, daß die Gefäße der Extremitäten mit fortschreitender arteriosklerotischer Veränderung immer weniger prompt auf die reflektorische Wirkung von Kälte- und Wärmereizen reagieren. Gefäßkrämpfe werden also bei Arteriosklerotikern nicht so leicht ausgeglichen als in der Norm.

und für das Herz.

Hochgradige Verengerung des Splanchnicusgebietes, z. B. bei Strychninvergiftung oder Erstickung, wirkt sekundär auf das Herz. Findet das Blut in den anderen Gebieten nicht genügend Raum, so steigt der Aortendruck und das Blut staut sich im Herzen und im Lungenkreislauf an (*Waller*[2]). Daher führen ausgebreitete Gefäßkrämpfe zu einer Abnahme des Pulsvolums des linken Herzens, d. h. zu relativer oder absoluter Herzinsuffizienz. Gefäßerweiternde Agenzien sind dann im stande, die Herztätigkeit indirekt zu verbessern.

Regionäre Gefäßkrämpfe.

Weit häufiger als allgemeine Gefäßverengerung sind regionäre Gefäßkrämpfe in den verschiedensten Gebieten.

Ganz besonders scheinen die Gefäßgebiete der Haut und des Gehirns sowie die Coronargefäße und auch die Darmgefäße von ihnen betroffen zu werden[3]. Auch die Nierengefäße können insbesondere durch reflektorische Einflüsse (Reflexanurie) zu krampfhafter Contraction gebracht werden.

Hautgefäße.

An den Hautgefäßen ruft die Kälte nicht bloß eine Vasoconstriction an der Applikationsstelle hervor, sondern auf reflektorischem Wege an der ganzen Körperoberfläche. Bei Übererregbarkeit der Centren kann die Kälte dadurch zu Circulationsstörungen führen. In ähnlicher Weise rufen Infektionsgifte im Stadium des Schüttelfrostes sowie in gewissen Formen von Chok einen Krampf der Hautgefäße hervor. In anderen Fällen wieder kann die Contraction der Hautgefäße sekundär bedingt sein, z. B. durch Verringerung der Blutmenge bei gewissen Anämien sowie im Stadium algidum der Cholera infolge von Bluteindickung.

---

[1] *Romberg,* 21. Kongr. f. inn. Med. 1904, sowie *O. Müller,* D. med. Wochenschr. 1906, Nr. 39.

[2] *Waller, Ludwigs* Arb. a. d. Physiol. Anstalt zu Leipzig 1878.

[3] Vgl. *Pal,* Die Gefäßkrisen. Leipzig 1905.

An der Haut verraten sich die Gefäßkrämpfe durch die Blässe und das Kältegefühl; besonders an den Extremitäten sind vasomotorische Störungen dieser Art, von den leichtesten Graden angefangen (kalte Hände und Füße!) bis zu den schwersten Graden (*Raynaud*sche Krankheit), ausgesprochen. An den inneren Organen verraten sich die Gefäßkrämpfe durch den „Gefäßschmerz" und anfallsweise funktionelle Störungen in den mangelhaft mit Blut versorgten Organen (Claudicatio intermittens). Dies gilt namentlich von stenokardischen Anfällen oder Angina pectoris. Die hypothetische Zurückführung derartiger Störungen auf Gefäßkrämpfe findet vielfach gerade in der Heilwirkung gefäßerweiternder Mittel eine gute Stütze.

Innere Gefäßgebiete.

Der Krampf der Meningealgefäße spielt bei gewissen Formen von Migräne eine Rolle. Andere Formen von Kopfschmerz, z. B. bei Fieber und bei Urämie, werden auf eine spastische Contraction der Hirngefäße selbst bezogen. Vielleicht spielt ein Krampf der Hirngefäße auch bei der Seekrankheit eine Rolle.

Meningeal- und Hirngefäße.

Endlich scheint eine anfallsweise auftretende Contraction der Coronargefäße bei den verschiedenen Zuständen von Stenokardie und bei verwandten Störungen die auslösende Ursache der Schmerz- und Angstanfälle zu sein[1]. Dabei können die Gefäßkrämpfe auch gleichzeitig in anderen Gefäßbezirken auftreten und von einem Gebiet auf das andere übergehen, z. B. beim Krampf der Hautgefäße der oberen Extremitäten auf die Coronargefäße bei Angina pectoris vasomotoria.

Coronargefäße.

Der allgemeine Blutdruck wird durch regionäre Gefäßkrämpfe nur dann beeinflußt, wenn dieselben ausgedehnte Gefäßbezirke betreffen, wie z. B. beim Krampf der Darmarterien in der Bleikolik. Die Ausdehnung des Hautgefäßgebietes beim Menschen läßt die Wirkung daselbst lokalisierter Gefäßkrämpfe auf den Aortendruck gleichfalls begreiflich erscheinen. In den meisten Fällen findet aber das aus den verengten Gebieten verdrängte Blut in anderen Teilen Platz, die weniger widerstandsfähig sind, z. B. in den Gehirngefäßen, die bei Gefäßkrämpfen anderer Gebiete weiter werden („kalte Füße und heißer Kopf").

Blutdruck bei regionären Gefäßkrämpfen.

Die regionären Gefäßkrämpfe entstehen durch autochthone oder durch reflektorisch hervorgerufene Erregungszustände der betreffenden Vasoconstrictorencentren. Insbesondere chronische Nicotinwirkung scheint die Disposition zu solchen Krämpfen zu veranlassen. Dabei scheint es aber, daß auch periphere Veränderungen der Gefäßwand (Arteriosklerose und chronische Nicotinvergiftung) zu ihrer Entstehung disponieren. Dementsprechend können Gefäßkrämpfe sowohl vom Centrum aus durch Herabsetzung der vasomotorischen Erregbarkeit (Narkotica) als auch durch peripher angreifende Mittel beeinflußt werden, welche den pathologischen Tonus in der Gefäßwand aufheben oder diese letztere dem Einfluß des Centrums weniger zugänglich machen (Coffein und Theobromin). In der Mitte zwischen beiden Gruppen scheinen das Amylnitrit und die anderen Nitrite zu stehen, denen sowohl central als peripher gefäßerweiternde Wirkungen zukommen. Zur experimentellen Begründung der klinischen Anwendung

Bekämpfung der Gefäßkrämpfe vom Centrum aus oder peripher.

[1] Vgl. darüber *R. Breuer*, Münchner med. Woch. 1902, Nr. 39; und insbesonders *H. E. Hering*, ebenda 1915, Nr. 44.

von Jodkali bei Arteriosklerose haben sich bisher keine Anhaltspunkte gewinnen lassen. Der Blutdruck wird erst durch sehr große, therapeutisch nicht mehr in Betracht kommende Gaben herabgesetzt[1]. Vielleicht handelt es sich um Verminderung der Viscosität des Blutes (vgl. S. 508).

Erweiterungsmittel für die Hautgefäße.

Die Narkotica der Fettreihe sind als Gefäßerweiterungsmittel verwertbar, soweit sie entweder, wie der Alkohol, sonst nicht sehr giftig sind oder, wie das Chloralhydrat, schon in kleinen Gaben die Gefäßcentren beeinflussen. Sie wirken zwar auf den Vasomotorentonus aller Gefäßgebiete, besonders leicht aber werden von ihnen bestimmte Gebiete, vor allem das der Haut und die Gehirngefäße erweitert. Noch elektiver ist die Gefäßerschlaffung im Gebiete der Hautgefäße durch die zur Gruppe des Antipyrins gehörigen Substanzen, worauf wir bei der Pharmakologie des Wärmehaushaltes zu sprechen kommen. Sie sind deshalb vor allem geeignet, den Krampf der Hautgefäße im Schüttelfrost zu lösen. In noch kleineren Gaben aber beeinflussen die gleichen antipyretisch und beruhigend wirkenden Substanzen auch den Gehirnkreislauf. Wie *Wiechowski*[2] gezeigt hat, rufen Antipyrin, Phenetidin und die ihnen verwandten Stoffe als erste nachweisbare vasomotorische Wirkung eine deutliche Erweiterung der intrakraniellen Gefäße hervor, u. zw. insbesondere an fiebernden Tieren. Die Narkotica, z. B. Chloralhydrat, bedingen eine reichliche Blutdurchströmung des Gehirns erst als Teilerscheinung weitgehenderer Gefäßerschlaffung; vielleicht beruht der günstige Einfluß des Chloralhydrats und anderer Hypnotica bei Seekrankheit[3] darauf, daß die Hirngefäße einer reflektorischen Verengerung weniger zugänglich sind.

Erweiterungsmittel für die Hirngefäße.

Alkohol als Gefäßerweiterer

Bei Gefäßkrämpfen im Hautgebiete, z. B. im Schüttelfrost oder bei langdauernder Vasoconstriction nach kalten Bädern (mangelhafte „Reaktion“ nach dem Bade) macht sich die gefäßerweiternde Wirkung nicht zu verdünnten Alkohols (Kognak oder starker Wein) rasch und heilsam geltend. Auch für gewisse Fälle von Angina pectoris ist der Alkohol ein geeignetes Mittel[4].

bei gewissen Formen von Kollaps.

Es ist wahrscheinlich, daß auch die günstige Wirkung des Alkohols in gewissen Kollapszuständen, in denen der Kreislauf infolge mangelhafter Herzleistung versagt, auf der raschen Entspannung der Gefäße durch geeignete Gaben beruht. Kleine Alkoholgaben erweitern allerdings nur die Hautgefäße und verengern nach den bisher vorliegenden Versuchen (vgl. S. 306) sogar die Eingeweidegefäße. Bei Gefäßkrämpfen aber mag sich auch nach solchen Gaben schon eine Herabsetzung des Vasomotorentonus geltend machen, die am normalen Kreislauf den Blutdruck noch nicht erniedrigen.

Amylnitrit

Am schnellsten und energischesten erweitern Amylnitrit und die ihm verwandten Mittel die Gefäße. Man kann sie als Gefäßerweiterungsmittel κατ᾽ἐξοχήν bezeichnen. In kleinen Gaben beschränkt sich ihre Wirkung in elektiver Weise auf die Hautgefäße der oberen

---

[1] *Buchholtz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 30.

[2] *Wiechowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376, und 1905, Bd. 52, S. 389.

[3] Vgl. *Binz*, Zentralbl. f. inn. Med. 1903, Nr. 9.

[4] Vgl. *Sahli*, 19. Kongr. f. inn. Med. 1901.

Körperhälfte und auf die Hirngefäße, wie dies die direkte Beobachtung lehrt. In größeren Gaben erschlaffen sie alle Gefäßgebiete von den Centren aus. Überdies wirken sie auch vom peripheren Angriffspunkte aus, wie wir dies z. B. für die Coronargefäße wissen. *Lauder-Brunton*[1] hat das Amylnitrit 1867 in die Therapie der Angina pectoris eingeführt. Das Mittel hat sich bei diesen Zuständen als symptomatisch ausgezeichnet wirksam erwiesen.

gegen Angina pectoris.

Der Symptomenkomplex der Angina pectoris oder Stenokardie kommt bekanntlich als anfallsweise auftretender Herzschmerz mit Angst und Oppressionsgefühl, allein oder begleitet von mehr oder weniger starker Dyspnöe, bei sehr verschiedenen Erkrankungen des Herzens vor. Als wahrscheinliche Ursache sieht die Pathologie einen Krampf der Coronargefäße an, der Schmerz und Angst auslöst, durch die plötzlich eintretende Blutleere einzelner Herzabschnitte aber auch zum Flimmern der Herzkammern und dadurch zu plötzlichem Tode führen kann[2]. Am häufigsten findet man nach solchen stenokardischen Erscheinungen bei den Sektionen Sklerose der Kranzarterien und Verengerung in ihrem Verlauf oder an ihren Mündungsstellen. Man darf deshalb Störungen der Blutzufuhr aus den verengten und infolge ihrer Wandverdickung mangelhaft akkommodationsfähigen Kranzgefäßen als die wesentlichste Bedingung für die Entstehung der Anfälle ansehen[3]. So erscheinen die therapeutischen Erfolge verständlich, die man mit einem exquisit gefäßerweiternden Mittel erzielt.

Da es neuerdings *F. Meyer*[4] und in noch vollkommenerer Weise *Morawitz* und *Zahn*[5] gelungen ist, die aus den Coronarvenen des im Kreislauf schlagenden Herzens ausströmende Blutmenge aufzufangen und zu messen, so ist es jetzt auch möglich geworden, die Wirkung des Amylnitrits auf die Blutversorgung des Herzens bei erhaltener Innervation der Kranzgefäße zu untersuchen. Nach derartigen Versuchen von *Schloß*[6] nimmt die Durchblutung des Katzenherzens nach der Einatmung weniger Tropfen von Amylnitrit um etwa 20% zu, während der allgemeine Blutdruck gleichzeitig unter die Norm sinkt. Die Wirkung klingt in wenigen Minuten ab.

Erweiterung der Coronargefäße.

Man darf danach annehmen, daß unter die Gefäßgebiete, welche durch Amylnitrit von den Centren aus erweitert werden, auch das Gebiet der Kranzarterien gehört, ja daß dieses der Amylnitritwirkung besonders leicht zugänglich ist. Durch Versuche von *Loeb*[7] ist es überdies erwiesen, daß Amylnitrit in stärkeren Dosen auch vom peripheren Angriffspunkte aus die Coronargefäße zu erweitern vermag.

Lösung von Gefäßkrämpfen in anderen Gebieten.

Weiterhin kann aber die gefäßerweiternde Wirkung des Amylnitrits auch von anderer Seite her die Anforderungen an das Herz

---

[1] *Lauder-Brunton,* Lancet 1867.

[2] Vgl. *H. E. Hering.* Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 44.

[3] Vgl. *Krehl,* Die Erkrankungen des Herzmuskels, in *Nothnagels* Spez. Path. u. Ther. Leipzig u. Wien 1913, S. 194ff.

[4] *F. Meyer,* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912, S. 223.

[5] *Morawitz* u. *Zahn,* Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, Nr. 11, und Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 364.

[6] *Schloß,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 111, S. 310.

[7] *Loeb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 64; vgl. auch *Pal,* Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1, und *Cow,* Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 125.

herabsetzen, falls nämlich Gefäßcontractionen in anderen Gebieten bestehen und eine relative Herzinsuffizienz hervorgerufen haben. Deshalb ist die günstige Wirkung des Amylnitrits, auch abgesehen von einer direkten Beeinflussung des Coronarkreislaufes, verständlich. Es vermag durch eine sofort einsetzende Gefäßerweiterung die Widerstände für das Herz herabzusetzen. Ähnlich können auch andere gefäßerschlaffende Mittel, wie z. B. der Alkohol bei Stenokardie, wirksam sein.

Das Amylnitrit ist keineswegs in allen Fällen im stande, die Anfälle zu unterdrücken oder zu lindern. Da der Entstehung von Angina pectoris, wie es scheint, auch verschiedene Ursachen zu grunde liegen können, so wird ein Erfolg auch dann zu erwarten sein, wenn ausgebreitete Gefäßcontractionen als auslösendes Moment eine Rolle spielen. Am leichtesten verständlich ist die Wirksamkeit des Amylnitrits z. B. bei den von *Nothnagel*[1] als Angina pectoris vasomotoria beschriebenen Formen, bei welchen „Erblassen und Erstarren, subjektives Kältegefühl und objektive Temperaturabnahme an der Haut" darauf hindeuten, daß Krämpfe der Hautarterien den Anfall einleiten.

Therapeutische Wirkung. Das Amylnitrit wirkt bei der Einatmung einiger Tropfen ungemein rasch, schon innerhalb der ersten Minute; oft ist der Erfolg aber nur vorübergehend. Manchmal vermag die Gefäßerweiterung den pathologischen Zustand aber dennoch für längere Zeit auszugleichen. So beschreibt *Lauder-Brunton*[2] den Fall, in dem das Amylnitrit zuerst von ihm angewandt wurde: „Gleichzeitig mit dem Rotwerden des Gesichtes verschwand der Schmerz in der Brust vollkommen und blieb bis zur nächsten Nacht weg. Zuweilen kam er schon nach 5 Minuten zurück; wurden dann aber einige Tropfen mehr eingeatmet, so verschwand er und kam nicht wieder." Zugleich mit der Beseitigung des Anfalles spricht sich der Nachlaß des Gefäßkrampfes, z. B. an der Radialis, deutlich aus. Dies zeigen z. B. Sphygmogramme, wie sie *Lauder-Brunton*[3] zuerst aufgenommen hat (Fig. 53 auf S. 371).

Man hat das Amylnitrit auch in anderen Krankheitszuständen angewandt, in denen man mit mehr oder weniger Recht Gefäßkrämpfe, z. B. im Bereiche der Hirnarterien, annehmen zu müssen glaubte. In dieser Beziehung erscheint die Verwendung des Amylnitrits in gewissen Formen von Migräne rationell, bei welchen ein auffallendes Erblassen des Gesichtes auf Gefäßkrämpfe hindeutet (Hemicrania sympathicotonica). Zweifellos ist auch der Erfolg des Mittels bei der Bleikolik gegen die Gefäßkrämpfe im Splanchnicusgebiet. Der abnorm gespannte und verlangsamte Puls nimmt danach wenigstens vorübergehend wieder normale Beschaffenheit an (*A. Frank, Riegel*[4]) (Fig. 54 auf S. 372).

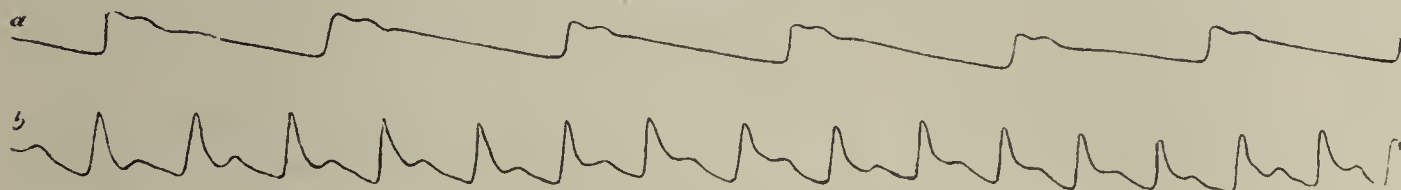
Nitrite. Die dem Amylnitrit analog wirkenden Nitrite wirken im allgemeinen nachhaltiger. Nach Natriumnitrit (Natrium nitrosum) in den Gaben von 0·03—0·06 *g* tritt die Wirkung gleichfalls schon nach 3—4 Minuten ein und erreicht nach 15—30 Minuten ihr Maximum,

---

[1] *Nothnagel*, Ztschr. f. klin. Med. 1891, Bd. 19.
[2] *Lauder-Brunton*, Lancet 1867; Pharmaceut. Journ. 1888.
[3] *Lauder-Brunton*, Clin. Soc. Rep. London 1870.
[4] *A. Frank*, Arch. f. klin. Med. 1875, Bd. 16, und *Riegel*, 1878, Bd. 21.

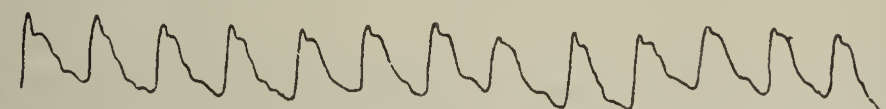
um etwa bis $1^1/_2$ Stunden anzuhalten[1]. Im allgemeinen gilt aber die Wirkung von Natrium nitrosum als weniger zuverlässig und größere Gaben (z. B. Gaben von 0·5 *g*) wirken toxisch.

Fig. 53.



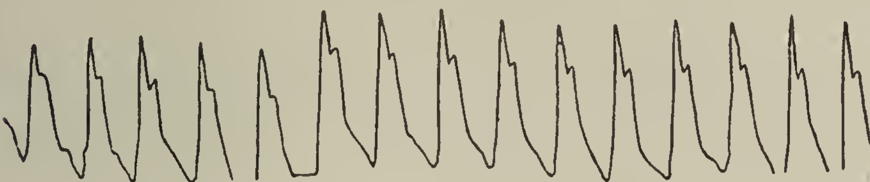
a gespannter Puls (Angina pect.)
b nach Amylnitrit.





Gespannter Puls vor Amylnitrit





nach 5 Tropfen Amylnitrit (nach Pal).

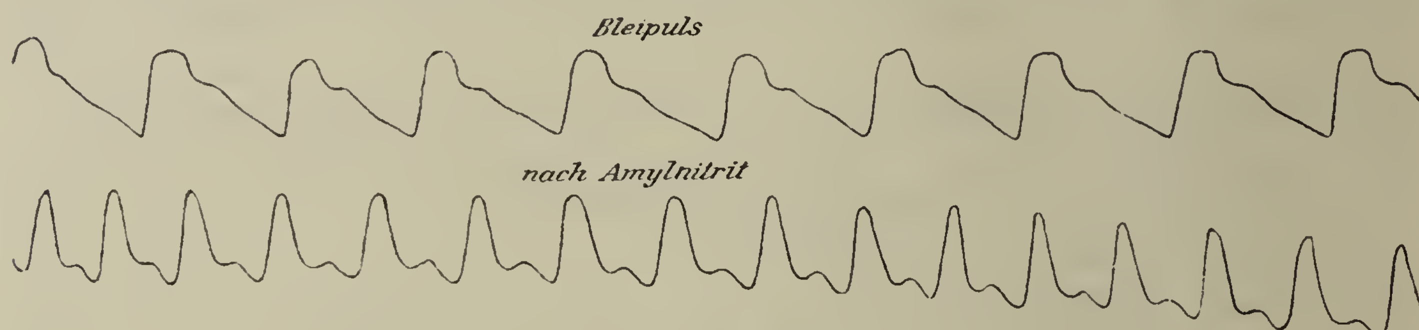
Nitroglycerin.

Ausgeprägte Nitritwirkung entfalten ferner die Salpetersäureester höherer Alkohole. So bringt das Nitroglycerin in ganz kleinen Gaben von $^1/_2$—1 *mg* schon nach 2 Minuten die gleichen Wirkungen auf das Gefäßsystem hervor, wie die Verbindungen der salpetrigen Säure (wegen der explosiven Eigenschaften Vorsicht bei der Verordnung! meist in Form von Tabletten oder in alkoholisch-wässeriger Lösung). Die Übereinstimmung der Wirkung der Salpetersäureester mit den Nitriten erklärt sich dadurch, daß dieselben im Organismus die Bedingungen ihrer Umwandlung in Nitrit finden (*M. Hay*[2]). Im Tierexperimente (*Schloß*[3]) erwies sich die Erweiterung der Coronargefäße als intensiver und von längerer Dauer als nach Amylnitrit. Auch klinisch hat das Nitroglycerin vor dem Amylnitrit die längere

[1] Vgl. *Marshall,* A contribution of the pharmacol. action of the organic nitrates. Manchester 1899; *M. Hay,* The Practitioner 1883.
[2] *M. Hay,* l. c.
[3] *Schloß,* a. a. O.

Dauer seiner Wirkung voraus ($1\frac{1}{2}$—3 Stunden). Dasselbe gilt von Erythroltetranitrat und anderen verwandten Verbindungen. Auch der Natronsalpeter in größeren Gaben soll ähnlich wie das Nitrit wirksam sein[1], vielleicht weil er im Organismus zum Teil in Nitrit übergeht.

Fig. 54.



Coffein und Theobromin.

Vom peripheren Angriffspunkte in der Gefäßwand aus erweitern das Coffein und Theobromin und die ihm verwandten Substanzen die Gefäße in einzelnen Bezirken. Wir haben auf S. 305 erörtert, daß das Coffein von den vasomotorischen Centren aus im entgegengesetzten Sinne wirkt. Es besteht sonach gleichsam ein Kampf zwischen dem centralen Einfluß des Coffeins, der die Gefäße zu verengern strebt, und seiner direkt erschlaffenden Wirkung auf die Gefäßwand. In dem einen Gefäßgebiete gewinnt der periphere Einfluß, in anderen der centrale die Oberhand.

Erweiterung der Nierengefäße,

Solange die Niere z. B. in nervöser Verbindung und daher in vasomotorischer Abhängigkeit von den Centren steht, werden ihre Gefäße im allgemeinen durch Coffein verengert, u. zw. stärker oder schwächer, je nach der individuell schwankenden Empfindlichkeit der vasomotorischen Centren gegen das Gift. In der entnervten Niere dagegen wirkt das Coffein immer gefäßerweiternd. Bei dem Theobromin, das weniger stark centralerregend wirkt, überwiegt stets der erweiternde Einfluß auf die Nierengefäße (vgl. darüber Näheres bei Diurese).

der Hirngefäße,

Neben dem Gefäßgebiet der Nieren sind der peripheren Coffeinwirkung besonders die Hirngefäße unterworfen. *Wiechowski*[2] hat während der Coffeinwirkung nicht allein stärkere Durchblutung des Gehirns, die auch passiv durch die Verdrängung aus dem Splanchnicusgebiete zu erklären wäre, sondern auch eine direkte Herabsetzung des Tonus an den intrakraniellen Gefäßen beobachtet. Aus dieser Wirkung des Coffeins ist wohl sein heilsamer Einfluß bei gewissen Formen von Kopfschmerzen zu erklären.

der Coronargefäße des Herzens

Endlich haben Versuche am isolierten, künstlich durchbluteten Herzen[3] ergeben, daß Coffein die Kranzgefäße deutlich erweitert. Die Wirkung greift peripher an den Gefäßwänden an. Das Theobromin wirkt in gleichem Sinne. Auch am Säugetierherzen in situ, also bei erhaltener centraler Innervation ließ sich — allerdings erst nach großen Gaben — eine bedeutende Zunahme der Durchblutung nach Coffein

---

[1] Vgl. *Lauder-Brunton,* D. med. Woch. 1902, Nr. 16.
[2] *Wiechowski,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376.
[3] *Hedbom,* Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1; *Loeb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 64.

und Theobromin erweisen[1]. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß schon kleinere Gaben genügen, um die Neigung zu Gefäßkrämpfen zu bekämpfen. Daraus ist es wohl zu erklären, daß sich die Theobrominpräparate als prophylaktische Mittel gegen die stenokardischen Anfälle so gut bewährt haben. In den Anfällen selbst ist das Theobromin nicht anwendbar, da es viel zu langsam resorbiert wird, um den Gefäßkrampf coupieren zu können. Die prophylaktische Anwendung von 2·0—2·5 *g* Theobrominum natrio-salicylicum beseitigt dagegen oder mildert die Anfälle in eindeutiger Weise, wie dies zahlreiche Beobachtungen seit der Empfehlung durch *Askanazy*[2] ergeben haben. Das Theobromin und das ihm verwandte Theocin haben sich auch bei anderen Gefäßkrämpfen als wirksam erwiesen. Man wird sich dabei vorzustellen haben, daß die Herabsetzung des peripheren Tonus die Gefäße weniger ansprucbsfähig gegenüber der anfallsweise eintretenden Erregung der vasomotorischen Centren macht[3].

Auch das Atropin vermag vom peripheren Angriffspunkte aus die Gefäßmuskeln zu erschlaffen[4] und erweitert insbesondere auch die Coronargefäße[5].

Vom peripheren Angriffspunkte aus erweitert auch das Alkaloid Yohimbin (vgl. S. 321) verschiedene Gefäßgebiete[6]. In — wahrscheinlich überflüssiger — Kombination mit sehr geringen Mengen von Urethan wird das salpetersaure Salz (Vasotonin) neuerdings gegen Angina pectoris und andere arteriosklerotische Beschwerden als subcutane Injektion empfohlen (*Fr. Müller* u. *Fellner, Staehelin*[7]). *Yohimbin.*

Über die gefäßerschlaffende Wirkung des Papaverins und seine erfolgreiche Anwendung innerlich, subcutan oder auch intravenös hat neuerdings *Pal* berichtet[8]. Es setzt, wie es scheint, den Tonus aller glatten Muskeln, besonders stark aber den krankhaft gesteigerten Tonus herab. Papaverin. hydrochloric. hat sich als unschädliches und oft sehr wirksames Mittel (in Gaben von 0·03—0·08 *g* innerlich oder subcutan, von 0·01—0·02 *g* intravenös) zur Behandlung mannigfacher Gefäßkrämpfe bewährt. *Papaverin.*

---

[1] *F. Meyer*, Arch. f. Physiol. 1912, S. 223, und besonders *Sakai* u. *Saneyoshi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 331 nach der auf S. 369 angegebenen Methode.

[2] *Askanazy*, D. Zentralbl. f. klin. Med. 1895, u. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1895.

[3] Vgl. *R. Breuer*, Münchner med. Woch. 1902, Nr. 39—41.

[4] *Fr. Müller*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906, Suppl., S. 411.

[5] *Santesson* u. *Thunberg*, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 168, u. *Hedbom*, ebenda 1899, Bd. 9, S. 1.

[6] *Löwy*, Berliner klin. Wochenschrift 1900, S. 927; *Fr. Müller*, Archives de Pharmacodynamie 1907, Bd. 17, S. 81.

[7] *Fr. Müller* u. *Fellner*, Therapeutische Monatshefte 1910, Juni; *Staehelin*, ebenda 1910, September.

[8] *Pal*, Deutsche med. Woch. 1914, Nr. 4, und Wiener med. Woch. 1913, Nr. 39; vgl. auch *Großmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 46, S. 1239.

Pharmakologie der Atmungsorgane.

Atembewegungen. Die Atmungsorgane der Säugetiere bestehen aus den wesentlichen Teilen des Respirationstractus (Kehlkopf, Bronchien, Lungen) und aus der die Bewegungen desselben beherrschenden Muskulatur (quergestreifte Kehlkopf-, Rippen-, Zwerchfellmuskeln, glatte Bronchialmuskeln). Der Luftwechsel in den Lungenalveolen wird, abgesehen vom Luftdruck, bestimmt von der Tätigkeit der bewegenden Kräfte — Arbeit der Atemmuskulatur und Elastizität des Lungengewebes — d. h. also von der Mechanik der Atembewegungen sowie von den jeweiligen Widerständen, die sich dem Spiel der Luft in den zuführenden Atemwegen oder dem elastischen Spiel der Alveolen entgegensetzen.

Atemcentrum. Häufigkeit, Umfang und Kraft der Atembewegungen sind zunächst abhängig von dem Erregungszustand des im bulbären und im spinalen Mark gelegenen Centralapparates, der seine Erregungen direkt vom Blut und reflektorisch durch zentripetale Nerven (Lungenvagus, Trigeminus, Hautnerven u. a.) erhält.

Wirkung verminderter O_2-Spannung, Von den bei der Erregung des Atemcentrums durch das Blut beteiligten Einflüssen sind uns zwei Bedingungen als maßgebend bekannt, die der Spannung von O_2 und CO_2: abnorm verminderte O_2-Spannung im Blut bewirkt eine Steigerung der Atemfrequenz und -tiefe, u. zw. meistenteils eine vorwiegend inspiratorische Dyspnöe (*Bernstein*, 1882), jedoch erst, wenn der O_2-Gehalt der Einatmungsluft auf 10% oder darunter gesunken ist (*Speck, Loewy, v. Terray*[1]). Wenn gleichzeitig die Spannung der CO_2 sehr niedrig ist, bewirkt O_2-Mangel *Cheyne-Stoke*sches Atmen (*Haldane* und *Douglas*[2]); daraus erklärt sich auch das Auftreten dieser Erscheinung in großer Bergeshöhe (*Durig*[3]).

Der Sauerstoffmangel wirkt nur mittelbar erregend durch Entstehenlassen von organischen Säuren im unfertigen Abbau des Stoffwechsels: Säuren erregen entsprechend ihrer H-Ionenkonzentration[4] das Respirationscentrum, u. zw. zum Teil auch wieder mittelbar durch die von ihnen aus den Blutcarbonaten ausgetriebene Kohlensäure. O_2-Mangel erregt also das Atemcentrum zuletzt nur

---

[1] Versuche an Menschen: *Speck*, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig 1892; *Loewy*, *Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58, S. 409, und Unters. üb. d. Resp. u. Circ. bei Änd. d. Druckes u. d. Sauerstoffgehalts d. Luft. Berlin 1895; an Tieren: *v. Terray*, *Pflügers* Arch. 1897, Bd. 65, S. 383, wo auch die Literatur.

[2] *Haldane* und *Douglas*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 38, S. 401.

[3] *Durig*, Ergebn. d. Monte-Rosa-Exp. Wiener akad. Denkschr. 1910, Bd. 86, S. 374.

[4] *Haldane*, *Poulton*, *Boycott*, The Journ. of Physiol. 1908, Bd. 37; *Leimdörfer*, Bioch. Zeitschr. 1909, Bd. 22; *Winterstein*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 38; *Laqueur* und *Verzar*, ibid. Bd. 143; *Robertson*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145.

durch Steigerung der vorhandenen CO_2-Wirkung [1]; wird diese ausgeschaltet oder ungewöhnlich gemindert (starke Lungenlüftung; intravenöse Alkaliinjektion[2]), so bleibt der O_2-Mangel wirkungslos, das Atemcentrum ruht so lange, bis in ihm die zureichende Reizhöhe der CO_2-Spannung teils durch die apnoische Stauung, teils durch das Ansammeln jener asphyktischen sauren Stoffwechselprodukte sich wieder einstellt. Tritt dann wieder Atmung und Ventilation ein, so schwindet damit auch wieder die eben noch wirksame CO_2-Stauung, die Apnöe setzt wieder ein, und das periodische Spiel beginnt von neuem.

Die Höhe der CO_2-Spannung ist aber keineswegs allein entscheidend; bei abnormer Säurebildung im Blut (z. B. im Diabetes mell. vgl. S. 446) kann ein großer Teil der Blutbicarbonate zu Neutralsalzen abgesättigt sein, so daß nur wenig Bicarbonat und entsprechend stark verminderte CO_2-Spannung im Blut und in der Alveolarluft vorhanden ist[3]; trotzdem ist die Atmung vertieft und angestrengt — das „große Atmen" im diabetischen Koma nach *Kußmaul* —: hier ist nicht hohe Kohlensäurespannung die Ursache der anhaltenden Erregung, sondern der Mangel an Alkalicarbonat, das zum Neutralisieren und Beseitigen der erregenden sauren Stoffwechselprodukte der Nervenzellen im Atemcentrum erforderlich ist. Intravenöse Zufuhr von Soda beseitigt deshalb das komatöse Atmen sofort.

gesteigerten O_2-Gehalts der Luft.

Eine Steigerung des O_2-Gehaltes in der Atemluft bis zu 100% hat weder auf die Atemmechanik noch auf O_2-Verbrauch und Gesamtstoffwechsel eine nachweisbare Wirkung (*Durig*[4], 1903). Für die neuerdings klinisch betonte Empfehlung von O_2-Inhalationen fehlt in dieser Beziehung — abgesehen von der CO-Vergiftung — einstweilen eine ausreichende wissenschaftliche Begründung.

Sauerstofftherapie.

Eine günstige Wirkung der Sauerstofftherapie auf das subjektive Befinden des Kranken bei Dyspnöe und Cyanose wird von den meisten Beobachtern für die Dauer der Einatmung angegeben. Da das Hämoglobin aus einem O_2-reicheren Gasgemisch nicht mehr O_2 aufnimmt als aus Luft, so kann die Wirkung nicht auf einen höheren Sättigungsgrad des Blutfarbstoffes im allgemeinen bezogen werden (*Kraus*, *Durig*[4]). Jedoch werden bei sehr oberflächlicher Atmung die peripheren Alveolen so schlecht durchlüftet, daß ihre Restluft zu O_2-arm ist, um das vorbeifließende Blut zu arterialisieren; das gilt besonders für alle Fälle mechanischer Hinderung in den feineren Luftwegen, wie bei Lungenödem, namentlich dem toxischen nach Einatmung von Phosgen oder ähnlich giftigen Gasen; aber auch bei der Einschränkung der atmenden Lungenfläche, wie bei Atelektase größerer Gebiete durch Verstopfung von Bronchien, durch offenen Pneumothorax u. a. m.[5] Es ist einleuchtend, daß dann beim Einatmen von reinem Sauerstoff auch jene mangelhaft ventilierten Teile genügend Sauerstoff aufnehmen können, um das Blut zu versorgen. In jedem Fall aber vermag das Plasma bei höherer O_2-Spannung mehr O_2 zu absorbieren, und deshalb kann es wohl von Bedeutung sein, den O_2-Partialdruck in der Atmungsluft zu steigern. Das mit Sauerstoff übernormal gesättigte Plasma wird ein wegen herdweise verödeten Lungengewebes ungleichmäßig, d. h. zum Teil unvollständig arterialisiertes Blut auf normale O_2-Spannung bringen können, vielleicht auch die oxydative Beseitigung von dyspnoisch wirkenden Stoffwechselprodukten beschleunigen und so die dyspnoische Unruhe und Not des Kranken erleichtern. Dies letztere ist um so wahrscheinlicher, als das Lungengewebe selbst ein wichtiges Organ des

[1] Die ganz allgemein primär funktionserregende, im Übermaß lähmende Wirkung von Säuren sc. CO_2 in der Zelle beruht nach *A. S. Loevenhart* (*Pflügers* Arch. 1913, Bd. 150) auf Hemmung, die funktionsschwächende der Alkalien auf Begünstigung der intracellulären Oxydationsvorgänge. Vgl. dazu *Bethe*, Ergebn. d. Physiol. 1906, Bd. 5, S. 282; übrigens auch *Pauli*, Kolloidchemie d. Muskelcontraction, Steinkopff, Dresden 1912.

[2] *Lehmann*, *Pflügers* Arch. 1888, Bd. 42; *Mosso*, Arch. Ital. de Biol. 1904, Bd. 42; *Hougardy*, Arch. intern. de Phys. 1904.

[3] *Porges*, *Leimdörfer* u. *Markovici*, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73.

[4] *Kraus*, Ztschr. f. klin. Med. 1893, Bd. 22, S. 449; *Durig*, *Engelmanns* Arch. 1903, Suppl., S. 209.

[5] *Bruns*, Deutsches. Arch. f. klin. Med. 1912, Nr. 107; *Hess*, ebenda 1912, Bd. 106.

intermediären Stoffwechsels[1] ist, das unter beträchtlichem O_2-Bedarf die Abbauprodukte des Muskelstoffwechsels unmittelbar oxydiert und entgiftet.

Ist infolge anhaltender dyspnoischer Asphyxie — kardialer Lungenstauung — oder infolge von urämischer Vergiftung das Atemcentrum gegen den sonst zureichenden Säurereiz sehr abgestumpft, so tritt auch trotz der mangelhaften O_2-Versorgung des Blutes nicht selten jenes periodische Atmen ein mit Einschlummern in den Pausen und qualvollem Erwachen beim Wiederbeginn der Atmung. Dabei ist die CO_2-Spannung im Blut trotz der anfangs dyspnoisch verstärkten Atmung nur wenig unter der Norm[2] — sie genügt aber doch nicht zur regelmäßig stetigen Erregung des asphyktischen Respirationscentrums. Sauerstoffinhalation kann dann öfters wieder regelmäßige Atmung und damit wesentliche Erleichterung herbeiführen[3].

Aus alledem läßt sich die symptomatische Wirkung — namentlich für die Dauer der Einatmung — erklären[4].

Das Blut atemgelähmter Tiere kann statt durch die übliche periodisch-mechanische Lungenventilation auch durch anhaltendes Einblasen von reinem Sauerstoff in die unbewegten Lungen ausreichend arterialisiert werden, wenn das den Sauerstoff zuführende Rohr tief, d. h. bis zur Bifurkation der Trachea eingeführt ist[5]. Danach kann zur Belebung Erstickter die Sauerstoffeinblasung aus der Sauerstoffbombe mittels eines durch Intubation tief eingeführten Seidenkatheters mit Vorsicht versucht werden. Die Einatmung reinen Sauerstoffs kurze Zeit hindurch wird erfahrungsmäßig ohne Schädigung ertragen; die Einblasung aber mit Umgehung der reinigenden Schutzeinrichtungen der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut erscheint nicht ganz unbedenklich; doch sind üble Folgen nicht bekannt geworden.

Wirkung der CO_2-Spannung im Blut.

Umgekehrt hat eine Verminderung der normalen CO_2-Spannung in den Alveolen und damit in den Geweben keinen, eine Vermehrung aber — selbst nur eine geringe — einen sehr starken, u. zw. erregenden Einfluß auf die Atmung. Erhöhte CO_2-Spannung im Gewebe entsteht zunächst auch bei einer Abnahme der Blutalkalescenz[6], wie sie durch Bildung saurer Stoffwechselprodukte bei starker Muskelarbeit[7], Fieber, Diabetes, manchen Vergiftungen etc. bedingt wird; dadurch wird aber automatisch, wie oben erklärt, die Atmung sofort gesteigert, u. zw. so stark, daß die anfängliche CO_2-Überladung des Blutes durch die lebhafte Lungenventilation mehr als aufgewogen, die CO_2-Spannung unter die Norm gedrückt wird[8]. Daß unter solchen Umständen die reichliche Zufuhr von Alkalien die Atmung beruhigen und regulieren kann, ist einleuchtend.

Wirkung der Bluttemperatur.

Abgesehen von dem Chemismus des Blutes ist auch seine Temperatur mitbestimmend für die Atemfrequenz und -tiefe: Steigerung der

[1] Vgl. *Bohr*, Skand. Arch. f. Physiol. 1909, Bd. 22; und die rechnerische Beweisführung von *A. Pütter*, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73; die Verbrennung in der Lunge aber bestritten von *A. Krogh* u. *J. Lindhard*, Skand. Arch. Phys. 1912, Bd. 27; von *Evans* u. *E. Starling*, Journ. of Physiol. 1913, Bd. 46; und von *V. Henriques*, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 71. Neu begründet von *Y. Henderson* u. *Barringer*, Amer. Journ. Physiol. 1913, Bd. 31.

[2] *Porges*, *Leimdörfer* u. *Marcovici*, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73, und 1913, Bd. 77.

[3] *R. Breuer*, mündliche Mitteilung.

[4] Im übrigen vgl. *Loewy* u. *Zuntz* in *Michaelis*, Sauerstofftherapie. Berlin 1905.

[5] *Volhard*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5; *Meltzer* u. *Auer*, Physiolog. Zentrbl. 1909, XXIII., S. 210 u. 442; *Biedl* u. *Rothberger*, ibid., Nr. 10; *Stadler*, Therap. Monatsh. 1912.

[6] Vgl. auch *Jaquet*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30. Über das Wesen der „Blutalkalescenz" vgl. S. 445.

[7] *Geppert* u. *Zuntz*, *Pflügers* Arch. 1888, Bd. 42, S. 189; *Zuntz*, *Engelmanns* Arch. 1905, Suppl., S. 416; *Haldane* u. *Poulton*, Journ. of Physiol. 1908, Bd. 37.

[8] Die Erniedrigung der alveolaren CO_2-Spannung unter die Norm kann daher geradezu als Maßstab für die bestehende „Acidose", d. h. Alkalineutralisation im Blut verwertet werden. *Porges* u. *Leimdörfer*, Med. Klinik 1915, Nr. 8.

Blutwärme pflegt sie zu erhöhen[1], Erniedrigung sie herabzusetzen. Alle Mittel also, die geeignet sind, das abnorm kühle Blut zu erwärmen (z. B. warme Infusionen) oder das überwärmte (im Fieber) abzukühlen (Antipyretica), werden dazu beitragen, die Atemfrequenz der Norm zu nähern.

In Fällen schwerer Erkrankung oder Vergiftung tritt nicht selten tiefes Koma ein, die Atmung wird immer langsamer und oberflächlicher und schließlich ganz unzureichend; hier hat die Therapie die Aufgabe, die Respiration anzuregen, d. h. ihren stockenden Mechanismus in wirksame Bewegung zu bringen. Dies kann geschehen durch direkte Erregung des Atemcentrums.

*Arzneiliche **Erregung des Atemcentrums** vom Blute aus*

Die Zahl der Stoffe, die vom Blut aus erregend auf das Atemcentrum wirken, ist sehr groß. Man kann vielleicht behaupten, daß alle leicht flüchtigen Gifte die Respiration anregen; sofern sie durch die Exspirationsluft ausgeschieden werden, ist die Respirationssteigerung eine teleologisch verständliche Reaktion des Organismus. In diesem Sinne wirken Schwefelwasserstoff, Blausäure, Kohlensäure, Chloroform, Äther, Alkohol, Amylnitrit u. a. m.: praktisch kommen aber für den therapeutischen Zweck nur Alkohol und Äther in Frage.

durch Alkohol,

Klinisch ist die atmungsanregende Wirkung kleiner Mengen starken Weines lange bekannt; wieweit es sich dabei um eine reflektorische Wirkung von den Geschmacks-, Geruchs- und sensiblen Magennerven aus handelt oder um direkte Erregung des Atemcentrums, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, namentlich von *Binz* und seinen Schülern. Sie konnten im Tierversuch zeigen, daß durch Alkohol regelmäßig eine anhaltende Steigerung der Atemgröße, d. i. des Volums der in der Zeiteinheit geförderten Luft, eintritt, u. zw. unabhängig von der Art der Applikation, d. h. auch nach intravenöser Injektion; wurde Alkohol durch die Art. carotis centralwärts injiziert, so trat die Wirkung fast augenblicklich ein (*Wilmanns*[2]), woraus also auf einen unmittelbar im Centralnervensystem einsetzenden Reiz zu schließen sein dürfte. Da im übrigen der Alkohol nicht, wie Kohlenhydrate und Fette, abgelagert werden kann, sondern sofort und ohne Rücksicht auf den Wärmebedarf des Körpers verbrennt und den Sauerstoffverbrauch merklich steigert[3], so mag unter Umständen ein Teil der anhaltend verstärkten Atmung sich durch den O_2-Mehrbedarf und zugleich als Reflex der respiratorischen Wärmeregulation erklären. Da die Wirkung aber auch schon nach ganz kleinen intravenösen Gaben eintritt, deren Verbrennung nicht in Betracht kommen kann, so muß ihr Hauptanteil eine direkte Erregung sein.

durch Ester,

Neben dem Alkohol haben auch die im Wein enthaltenen Ester (Essigsäureäthylester u. a.) nach *Binz*[4] die Eigenschaft, das Atemcentrum anzuregen.

---

[1] *Fick* u. *Goldstein*, Würzb. Verh. 1871, Nr. 7. u. *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5. S. 38; *v. Mertschinsky*, Würzb. Verh., XVI., 1881; *Frédericq*, *Dubois'* Arch. 1883, Suppl., S. 51; *R. H. Kahn*, *Engelmanns* Arch. 1904, Suppl., S. 81.

[2] *Wilmanns*, *Pflügers* Arch. 1897, Bd. 66, S. 167.

[3] *H. Singer*, Arch. intern. de Pharmacodynamie 1899, Vol. 6; *E. Harnack* u. *J. Laible*, ebenda 1905, Vol. 15, s. auch *Wolfers*, *Pflügers* Arch. 1883, Bd. 32.

[4] *P. Krautwig*, Zentralblatt f. klin. Med. 1893, Nr. 17; *Wendelstadt*, *Pflügers* Archiv 1899, Bd. 76, S. 223, daselbst Literatur.

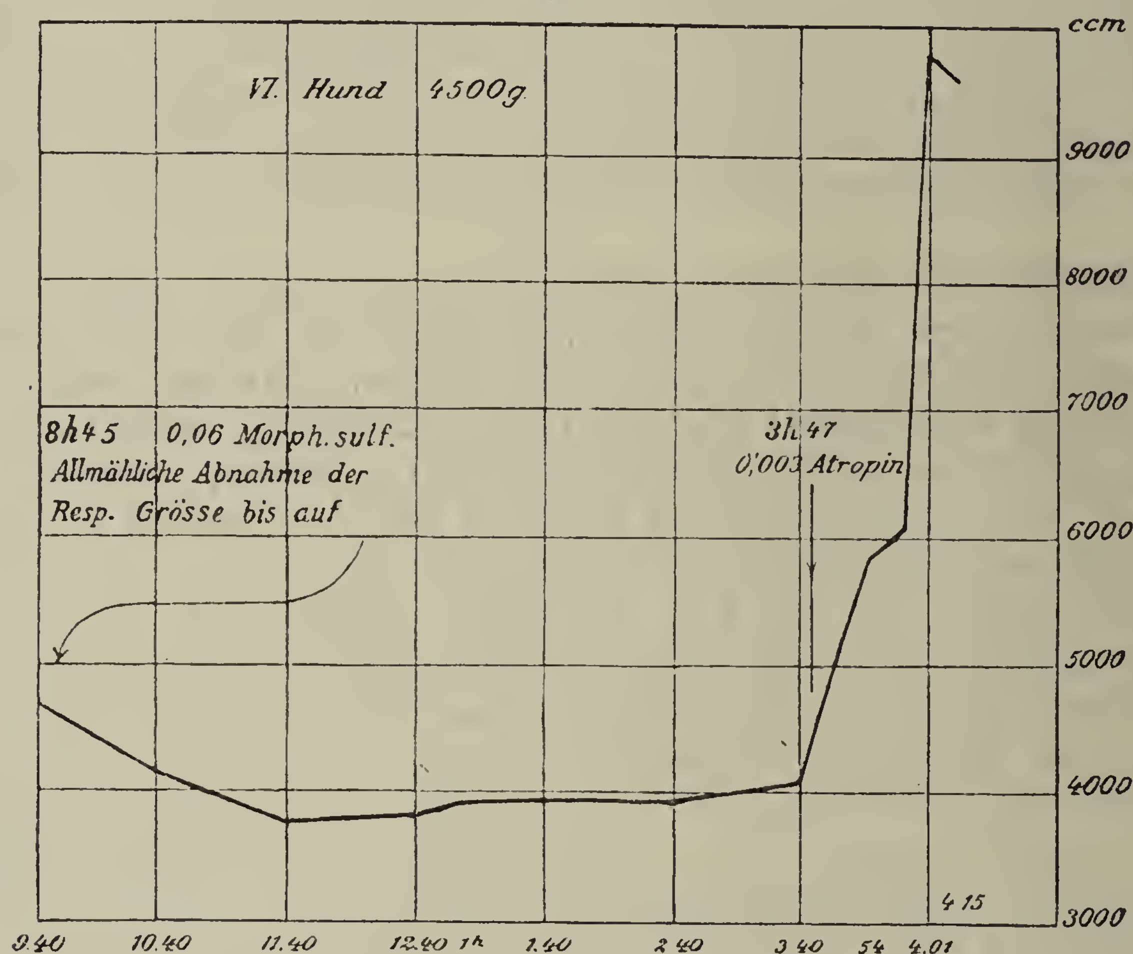
durch Äther,

Äther kann innerlich rein oder mit Alkohol gemischt als sog. Hoffmannstropfen gegeben werden; sehr wirksam, namentlich auch reflektorisch als Schmerzreiz sind subcutane Injektionen von Äther (1—2 *g*), doch sollen sie nicht in der Nähe von Nervenstämmen gemacht werden.

durch central erregende Arzneimittel,

Außer den eben genannten flüchtigen Stoffen hat eine Reihe von Giften, die verschiedene Gebiete des Centralnervensystems in Erregung versetzen, die Fähigkeit, auch das Respirationscentrum zu reizen. Es sind hier hauptsächlich zu nennen: Strychnin, Campher, Coffein, Cocain, Atropin mit seinen Verwandten, Lobelin, Apomorphin[1] und die Quebrachoalkaloide Aspidospermin und Quebrachin (*B. Wallace*[2]). Von ihnen kommen hier für praktische Zwecke nur Campher, Coffein und Atropin in Betracht.

Fig. 55.



Von der erregenden Wirkung des Camphers und der Art seiner Anwendung ist bereits gesprochen worden, ebenso von der des Coffeins; in dem Kaffee und Tee scheinen außer dem Coffein (*Heinz*[3]) noch andere, destillierbare Stoffe die Atmungsfrequenz zu steigern (*Archangelsky*[4]).

An Tauben hat *H. Wieland*[5] unter anhaltender Durchströmung der Lungen von den pneumatischen Oberarmknochen aus die als Atemreiz zureichende CO_2-Konzentration auf 2% der Lungenluft bestimmt; durch Urethan und Chloralhydrat wird diese Reizschwelle erhöht, durch Campher und Lobelin erniedrigt.

---

[1] Apomorphin erregt das Atemcentrum selbst noch, wenn das Brechcentrum durch Narkose bereits ganz gelähmt ist (*Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 2, S. 254).

[2] *B. Wallace*, Proc. Soc. f. exp. Biol. and. Med. New York 1903/04, Bd. 1.

[3] *Heinz*, Inaug.-Diss. Bonn 1890.

[4] *Archangelsky*, Arch. intern. de Pharmacodynamie 1900, Bd. 7, S. 405.

[5] *H. Wieland*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79.

Die centrale Erregung des Respirationsapparates durch Atropin ist bereits von *Bezold*[1] nachgewiesen und von anderen Autoren später bestätigt worden; sie tritt namentlich wirksam und deutlich hervor bei narkotischen Vergiftungen, z. B. in der Chloralvergiftung (*Husemann*[2]) und besonders bei Morphinvergiftung. *insbesondere durch Atropin.*

Die nebenstehende Kurve Fig. 55 zeigt graphisch die Ergebnisse, die *Vollmer*[3] in einer Untersuchung über die antagonistische Beeinflussung der Atmung durch Morphin und Atropin erhielt.

Da stark vergiftende Gaben von Atropin auch ihrerseits das Atemcentrum zu lähmen im stande sind, so hängt der erwünschte Erfolg selbstverständlich von einer geschickten und vorsichtigen Anwendung des Atropins ab, und es erklären sich die experimentellen Mißerfolge einzelner Untersucher[4].

Kräftiger als die direkte Erregung des Respirationscentrums durch pharmakologische Agenzien gelingt in der Regel die indirekte, reflektorische Erregung durch Hautreize und durch Reizung der Endigungen des Nerv. trigeminus und olfactorius in der Nase[5], sei es mechanisch (Kitzeln) oder chemisch, wie z. B. durch Ammoniak (Riechsalze, die Ammoniumcarbonat mit ätherischen Ölen, Lavendelöl u. dgl. enthalten) oder Eisessig u. a. m. *Reflektorische Erregung des Atemcentrums.*

Die erste Wirkung eines solchen Riechreizes ist reflektorische Hemmung der Atmung in Exspiration, dann erst folgen einige tiefe Inspirationen. Doch kann der Reiz bei empfindlichen Menschen auch einen beängstigenden Hemmungsreflex auf den Lungen- und Herzvagus sowie Stimmritzenkrampf auslösen (vgl. S. 75); Säuglinge sind dieser Gefahr besonders leicht ausgesetzt und können schon durch sonst leichte Reizung der Nasenschleimhaut, wie z. B. durch Mentholöl in schwere Asphyxie und Kollaps versetzt werden[6]. *Reflektorische Hemmung.*

Viel häufiger als Erregung ist Beruhigung und Regulation der Atmung die zu erfüllende Indikation: sie tritt überall ein, wo eine direkt oder reflektorisch hervorgerufene Dyspnöe oder krampfhafte Atembewegungen, quälender Husten Linderung oder Beseitigung erfordern. ***Beruhigung der Atmung***

Symptomatisch kann dieser Zweck in der Regel durch Abstumpfung der die Atembewegungen beherrschenden Centralapparate erreicht werden.

Die Eigenschaft, die Erregbarkeit der Respirationscentren herabzusetzen, haben alle sog. Narkotica, d. h. alle Stoffe, die die Erregbarkeit des Centralnervensystems im ganzen vermindern. Indes bestehen dabei große und wesentliche Unterschiede: die der großen „Alkoholgruppe“ zugehörigen Anaesthetica und Schlafmittel wirken zwar sämtlich beruhigend auf die Atmung, aber erst in toxischen Gaben, welche Bewußtsein, Empfindung und Reflexerregbarkeit bereits merklich oder vollständig betäuben[7], so daß sie für den vorliegenden Zweck *durch Morphin.*

---

[1] *Bezold* u. *Blöbaum*, Würzburger physiol. Untersuchungen 1867, Bd. 1, S. 1.
[2] *Husemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 443.
[3] *Vollmer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 385.
[4] Vgl. *Binz*, Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 885.
[5] Über den Einfluß der Reizung anderer zentripetaler Nerven (phrenicus, intercostales, ischiadicus, splanchnicus, Vagus) auf die Atmung s. *J. Ch. Sjöblom.* Skand. Arch. Physiol. 1914, Bd. 32 und die Zusammenstellung bei *Schenck*, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 7.
[6] *Koch, Killian*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 984.
[7] *A. Loewy, Pflügers* Arch. 1890, Bd. 47, S. 601.

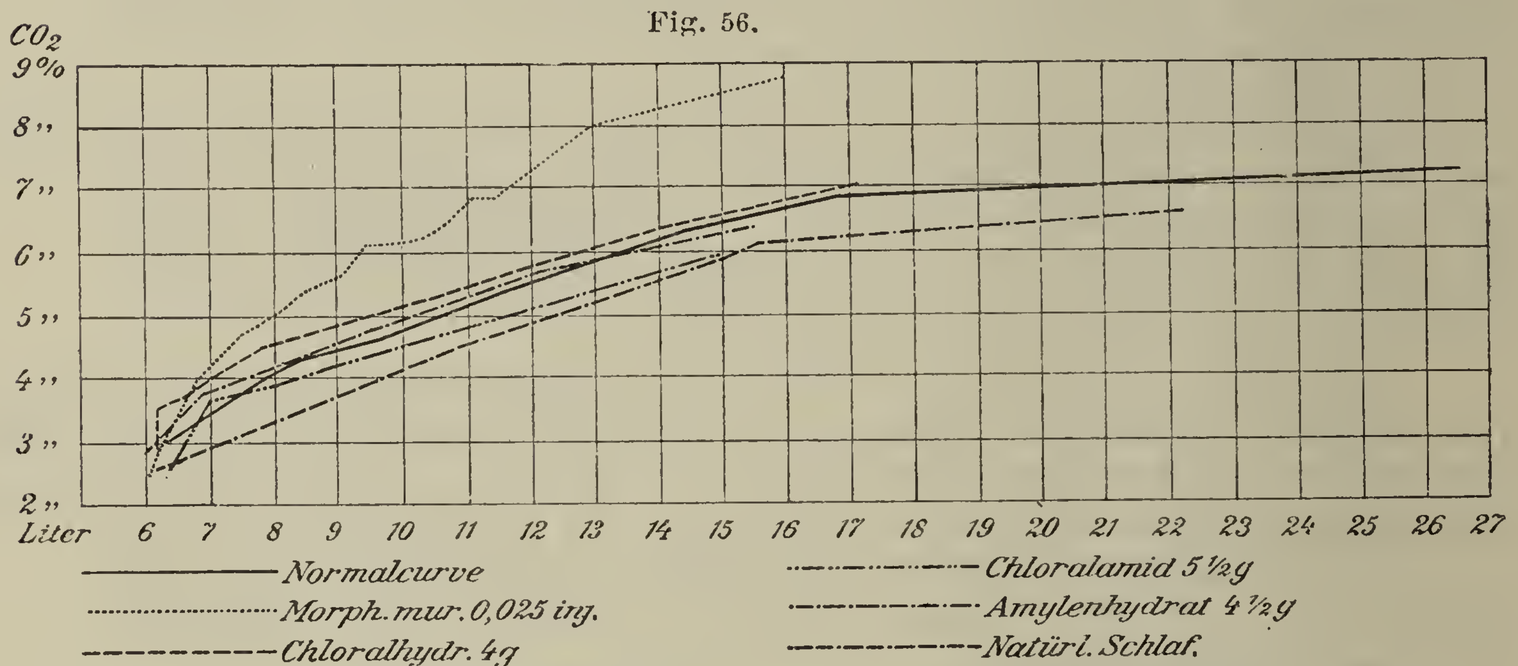
nicht in Betracht kommen können. Dagegen setzen die Narkotica der „Morphingruppe“ ganz specifisch die Erregbarkeit des Atemcentrums herab, lange bevor oder ohne daß überhaupt sonst betäubende Wirkungen hervorgerufen werden.

CO_2 als Maß der Erregbarkeit.

Als einen sehr geeigneten Maßstab zur Messung der Erregbarkeit des Atemcentrums hat *A. Loewy* den leicht abstufbaren Reiz kennen gelehrt, den jeweils verschiedene, der Einatmungsluft zugemischte Mengen von Kohlensäure auf das Atemcentrum ausüben. Die Exspirationsluft des Menschen enthält ungefähr 3 % CO_2; wird die Inspirationsluft mit steigenden Mengen von CO_2 gemischt, so steigt der CO_2-Gehalt der ausgeatmeten Luft entsprechend und kann als Maß der im Blute wirksamen CO_2-Spannung gelten. Es zeigt sich nun, daß mit dem Steigen der CO_2-Prozente in der Exspirationsluft von 3 % bis ca. 7 % die Atmungsgröße, d. i. das Volum der geatmeten Luft fast genau proportional steigt, u. zw. im gleichen Verhältnis bei ganz verschiedenen Personen und zu verschiedenen Zeiten.

Die hier unten wiedergegebene Kurve (Fig. 56) aus *Loewys* Untersuchung läßt dies deutlich erkennen.

Fig. 56.



Atmungsgröße (Minutenvolum) bei steigender CO_2-Spannung im Blute. Versuche an Menschen.

Bei höherer CO_2-Spannung scheint eine Summationswirkung verschiedener unbekannter Faktoren einzutreten, das Atemvolum wächst stärker, als dem CO_2-Zuwachs in der Exspirationsluft entsprechen würde.

Specifische Herabsetzung der Erregbarkeit durch Morphin.

Weder der natürliche noch der durch Hypnotica (Chloralhydrat, Chloralamid, Amylenhydrat) hervorgerufene Schlaf ändert die Reaktionskurve wesentlich, wohl aber, u. zw. schon in kleinen, sonst nicht betäubenden Mengen das Morphium; unter seiner Wirkung wird das Respirationscentrum unerregbarer, so daß, um die gleiche Atmungsvermehrung wie sonst hervorzurufen, der CO_2-Zuwachs wesentlich größer genommen werden muß: daher denn bei schwerer Vergiftung die S. 376 erörterte periodische Atmung (*Cheyne-Stokes*-Atmung)[1]. Ebenso, wie gegen den CO_2-Reiz, sinkt die Empfindlichkeit des Atemcentrums auch gegen reflektorisch wirksame Reize, z. B. Ischiadicusreiz.

---

[1] Vgl. dazu *Barbour*, Two types of period. respir. due to Morphine. The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914, Vol. 5.

Nach kleinen Gaben Morphium (3—10 *mg*) äußert sich die Erregbarkeitsverminderung des Atemcentrums am Menschen in der verlangsamten und vertieften Atmung, indem eine stärkere Summation von Reizen (Dehnungsreiz der Lunge, CO_2-Spannung im Blut) zur Auslösung des Atemrhythmus erforderlich wird; dasselbe läßt sich experimentell an Tieren feststellen: so sah *A. Fränkel*[1] im Versuch am Kaninchen unter dem Einfluß von Morphium die Atemfrequenz sinken, die Atemgröße aber erheblich wachsen.

Verlangsamung und Vertiefung der Atmung.

Wirkung kleiner Morphingaben auf die Atemgröße (Kaninchen).

Zeit Minuten	Atemfrequenz in 1 Minute	Atemvolum in 1 Minute in cm^3	1 Atemzug cm^3	Bemerkungen
1	68	300	4·4	
2	64	300	4·6	
3	68	300	4·7	
5	—	—	—	0·54 *mg* Morphin pro 1 *kg* subc.
13	54	300	5·7	
26	60	400	6·6	
51	52	360	6·9	
61	50	440	8·8	
71	56	500	8·9	

Dabei kann unter Umständen der Ventilationserfolg in der Lunge größer als in der Norm sein, weil bei jedem Atemzug nur ein Bruchteil der Alveolarluft durch atmosphärische Luft ersetzt wird, dieser Bruchteil aber wegen des in dem „schädlichen Raum" der Trachea und Bronchien enthaltenen Luftvolums von ca. 140 cm^3 bei einem großen Atemzug verhältnismäßig viel größer ausfallen muß als bei einem kleinen. So ergab sich beispielsweise in Versuchen von *Reach* und *Röder*[2] nach 100 Atemzügen zu 0·2 *l* in einer Minute (Minutenvolum = 20 *l*) der Gehalt der Alveolarluft zu 17·0% Sauerstoff und 2·7% Kohlensäure; bei dem gleichen Minutenvolum von 20 *l*, aber bei vertiefter und verlangsamter Atmung, nämlich nach 25 Atemzügen von 0·8 *l* in einer Minute, zu 19·3% Sauerstoff und 2·0% Kohlensäure.

Relativ größerer Ventilationseffekt.

Daraus ergibt sich ohneweiters der größere Ventilationseffekt ausgiebiger und langsamer Atmung. Dazu kommt, daß die Luft in der Lunge nicht überall gleichmäßig zusammengesetzt, sondern am CO_2-reichsten und O_2-ärmsten in den peripher gelegenen Alveolen ist, die nur bei tiefer Atmung, insbesondere nur bei weitgehender Exspiration ihren Inhalt ausstoßen. Aus diesem Grunde können gerade auch

[1] *A. Fränkel.* Münchner med. Woch. 1899, Nr. 46; vgl. dazu *Cushny*, On the pharm. of the respir. centre. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1913. Vol. 4, Nr. 5, und 1915. Vol. 6, Nr. 4, sowie *J. Macht*, ebenda 1915, Vol. 7: Gabe von 0·1 *mg* Morphin per 1 *kg* verlangsamt beim Kaninchen und vertieft die Atmung, steigert also ihren Erfolg. Ähnlich wie Morphin, aber schwächer, wirkt Codein; die anderen Opiumalkaloide aber, Narkotin, Papaverin, Narcein etc., erregen das Atemcentrum. Versuche an Menschen mit Atropin, Morphin, Heroin, Coffein, Campher, Strychnin von *Higgins* u. *Means*, ebenda 1915, Bd. 7, 1/2.

[2] Biochem. Zeitschrift 1909, Bd. 22, S. 471, Tab. IV. Vers. 25 u. 29, die Zahlen abgerundet. Vgl. auch *Loewy*, Respiration und Circulation. Berlin 1895, und *Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58, S. 416.

kräftige Exspirationsstöße, wie sie bei Husten-, namentlich aber bei Nies- und Brechbewegungen zu stande kommen, auf die Lufterneuerung in den Alveolen günstig wirken; dadurch mag sich der Nutzen der sog. Nausea und der Würgbewegungen miterklären, die die „nauseosen Expectorantien“ hervorzurufen im stande sind[1] (über diese weiter unten).

Schonung der Lunge. Durch die verlangsamte und vertiefte Atmung bei dennoch erhöhter Leistung, erhöhtem „Nutzeffekt“, wird eine wohltätige Schonung der Lunge und des ganzen Respirationsapparates erzielt, eine Kräfteersparnis, die bei geschwächten Kranken mit frequenter, insuffizienter Atmung, z. B. bei Herzkranken oder bei stark Fiebernden, von größter Bedeutung sein kann. Das Morphium leistet hier für die Regulation und Effektsteigerung der Atmung dasselbe, was für die gestörte und insuffiziente Herztätigkeit die Digitalis leistet.

Narkose des Hustencentrums Von besonderer Wichtigkeit aber ist es, daß noch früher und leichter als das eigentliche Respirationscentrum das von der Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut aus, vielleicht auch noch von anderen Stellen aus reflektorisch erregbare Hustencentrum durch die Substanzen der Morphingruppe narkotisiert werden kann; diese Tatsache ist klinisch sichergestellt, Experimentelles ist darüber indes sehr wenig bekannt. Wo es daher angezeigt ist, den Hustenreflex zu unterdrücken, — zur Schonung bei quälendem und schmerzhaftem Husten, zur Vermeidung von Hämoptöe und um den durch den Husten sich immer mehr steigernden Reizzustand der Kehlkopfschleimhaut zu vermindern — da werden mit gutem Erfolge die Substanzen der Morphingruppe anzuwenden sein.

durch kleine Gaben Morphin. Wenn sich die erörterten therapeutischen Zwecke auch mit Morphium selbst in geeigneten Dosen (3—10 *mg* bei Erwachsenen, entsprechend weniger bei Kindern) erreichen lassen, so sind doch seine „Nebenwirkungen“ — die Hemmung der Darmbewegungen, Aufregung bei nervös-empfindlichen Patienten sowie namentlich die leicht eintretende Gefahr der Angewöhnung bei chronisch Leidenden, z. B. bei Phthisikern — Gründe genug, um so lange als möglich von seiner Anwendung als Hustenmittel abzusehen. Man kann dies um so leichter, als einige Morphinderivate die angeführten Nachteile nicht aufweisen, die hier erörterte günstige Wirkung aber in hohem Maße besitzen[2]. Von diesen Derivaten kommen in Betracht:

durch Morphinderivate. 1. Kodein (Methylmorphin); am besten als phosphorsaures Salz, welches sich leicht in Wasser löst. Einzelgaben mehrmals täglich 0·04—0·06 *g* für Erwachsene (0·1 *g* Maximaldosis pro dosi, 0·3 *g* pro die); kleinere Einzelgaben sind, auch häufig wiederholt, wenig wirksam und unzweckmäßig (*Fränkel*[3]). „Gewöhnung“ ist selbst bei monate- und jahrelangem Gebrauch nicht zu befürchten.

2. Parakodin (Dihydrokodein), Gaben von 0·01 *g*[4].

3. Dionin (salzsaures Äthylmorphin); Wirkung der des Kodeins sehr ähnlich, aber anscheinend stärker schmerzstillend und auch die

---

[1] *Dreser*, Verh. d. Ges. d. Naturfr. u. Ärzte. Aachen 1900, Bd. 2. S. 26.

[2] Vgl. darüber *Heinz*, Diss. Bonn 1890, und insbesondere *Dreser*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 72, und *Fränkel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 46.

[3] *Fränkel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 24.

[4] *A. Fränkel*, Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10.

Darmperistaltik einschränkend, wenn auch beides nicht in dem Maße wie Morphin; Dosen 0·015—0·03 *g*, auch subcutan.

4. Peronin (salzsaures Benzylmorphin); 0·02—0·04 *g* pro dosi.

5. Heroin (Diacetylmorphin) als salzsaures Salz, leicht löslich in Wasser, setzt die Erregbarkeit des Respirationscentrums stärker als die anderen Derivate herab und macht schon bei kleinen Gaben verlangsamte und vertiefte Atmung, ist überhaupt weit morphinähnlicher; bei Kindern wirkt es stark narkotisch (vgl. Nervensystem, S. 52).

Dosen für Erwachsene 3—5 *mg*, für Kinder über einem Jahr $^1/_2$ *mg*, unter einem Jahr $^1/_4$ *mg*. Gefahr der Gewöhnung!

Auch andere Substanzen wirken ähnlich narkotisch auf das Atemcentrum, wie z. B. der Oxycampher, ein sonst wenig wirksames Oxydationsprodukt des Camphers. Gaben 1—2 *g*, auch in alkoholischer Lösung[1].

Behinderung der Atmung bei normalem Atemcentrum.

Die ursächlichen Momente behinderter Atmung können — abgesehen von der Kompression der Lungen durch Luft oder Flüssigkeit in der Pleurahöhle und von mechanischer Behinderung der Atemmuskulatur (z. B. Zwerchfellkrampf oder -lähmung) — in reflektorischer Hemmung der Thoraxbewegungen durch pleuritische Schmerzen, Intercostalneuralgien u. a. liegen; oder in einem abnormen Verhalten der Atemwege; oder endlich in einer Störung des Lungenkreislaufes. Nur diese drei letzten Momente sind einer direkten medikamentösen Behandlung zugänglich.

Behinderung der Thoraxbewegung durch Schmerzen.

1. Die Behinderung der Thoraxbewegungen durch Schmerzen kann einseitig wie doppelseitig wirksam sein. Experimentell läßt sie sich am Tier und am Menschen durch mäßige Reize, wie Senfpflaster, Jodtinktur etc., die einseitig oder symmetrisch appliziert werden, leicht hervorrufen; wobei hervorzuheben ist, daß die Gegend der Herzgrube die bei weitem empfindlichste Stelle, insbesondere für den Reiz durch Senfpflaster zu sein scheint (*L. Mayer*[2]). Auf den Reiz tritt Abflachung und Verlangsamung der Atmung, namentlich der Inspiration ein, während die ungereizte Seite kompensatorisch ausgiebigere Atembewegungen ausführt. Die Reizung der gesunden Seite kann mithin therapeutisch benutzt werden, um eine mehr oder weniger inaktiv gewordene Lungenhälfte, z. B. infolge pleuritischer Adhäsion, zur Atmung zu zwingen, zu üben.

Sind die Reize sehr heftig, wie z. B. mit dem Thermokauter, so tritt auf der gereizten Seite neben der Verlangsamung nicht Abflachung, sondern starke Vertiefung der Inspirationsbewegung ein, die auch nach dem Aufhören des Reizes noch eine Zeitlang andauert. Die gleiche günstige Wirkung, Verlangsamung und Vertiefung der Atmung, bewirken aber auch die schwächeren Reize (Jodtinktur), wenn infolge spontaner Schmerzen, Pleurodynie u. a., die Atmung flach und frequent geworden ist; sie wirken gleichsam örtlich betäubend, und es kann dem Kranken so wesentliche Erleichterung und Verbesserung seiner Atmung verschafft werden (vgl. Hautreize).

Wenn man bei Schleimhautentzündungen der Luftwege „einhüllende" Mittel, Emollientia, wie Althäa- oder Gummischleim trinken

---

[1] Vgl. *Heinz* u. *Manasse*, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 41. *Pal*, Wiener med. Wochenschr. 1906, 47/48.

[2] *L. Mayer*, Trav. de l'institut Solvay 1891, Bd. 4, wo auch Literatur.

oder gurgeln läßt, so können diese auch nur reflektorisch mildernd wirken.

Atmungshindernisse in den Atemwegen.

2. Behinderung der Atmung durch Hindernisse in den Atemwegen kann infolge von Entzündung, durch allzu zähes Bronchialsekret oder durch krampfhaften Verschluß der luftzuführenden Wege zu stande kommen. Bei entzündlichen Zuständen in den Lungen, Schwellung der Schleimhäute und reichlicher Sekretion, werden gefäßverengende, sekretionsbeschränkende Substanzen, u. zw. am besten flüchtige, wie Terpentinöl, Latschenöl (*Roßbach*), mit einem Luftstrom oder mittels Zerstäubers, bei chronischen Zuständen auch mit warmen Wasserdämpfen inhaliert, von Nutzen sein können, wobei auch ihre desodorierende und antiseptische Wirkung zur Einschränkung putrider Vorgänge, wie bei der Inhalation reiner Antiseptica, des Perubalsams, Thymols etc., vorteilhaft sein mag.

Nach *Fr. Galea* und *Lo Monaco* soll subcutane Zuckerinjektion in sicherer Weise die Bronchialsekretion hemmen[1]. Ist einstweilen unverständlich.

Mangelhafte Expektoration.

Handelt es sich aber um spärliches oder um zwar reichliches, jedoch zähes Sekret, das nur schwer durch die Flimmerbewegung und durch den Husten aus den Bronchien herausbefördert werden kann, so gilt es, das Sekret zu verflüssigen und die Herausbeförderung, die „Expektoration", zu erleichtern. Diesem Zweck sollen ärztlicher Erfahrung zufolge die „Expectorantia" entsprechen.

Expectorantia.

Experimentell ist nur weniges über ihre Wirkungsart bekannt.

Es beschränkt sich im wesentlichen auf die teilweise nicht einwandfreien Untersuchungen von *Roßbach*[2] und von *Calvert*[3] und auf die Experimente von *V. Henderson* und *Taylor*[4].

Sicher ist für die Hinausbeförderung des Schleimes, namentlich aus den feineren Bronchien, in denen die Hustenstöße noch keine wirksame Beschleunigung der Luftbewegung hervorbringen können, die Cilienbewegung der Bronchialschleimhaut von großer Bedeutung, was schon von *Purkinje* und *Valentin* (1834) hervorgehoben worden ist. Indes setzt doch nach *Engelmanns* Beobachtung ein sehr zäher und massiger Schleimüberzug der Cilienbewegung ein unüberwindliches Hindernis entgegen, und erst, wenn das Sekret dünner, flüssiger geworden ist, kann die Arbeit der Flimmerzellen wieder einsetzen; immer vorausgesetzt, daß sie in irritablem und an sich leistungsfähigem Zustande geblieben sind, was aber freilich bei Entzündungen der Bronchialschleimhaut nicht immer der Fall sein mag. Ob die Flimmerbewegung selbst durch Expectorantien „angeregt" wird, ist nicht bekannt; bei direkter Applikation von Kali- oder Natronlauge auf menschliche Trachealschleimhaut bemerkte *Virchow* (1854) eine lebhafte Anregung der bereits unbeweglich gewordenen Cilien; Ätzammoniak zerstörte sie ohne vorangehende Erregung. Beide Beobachtungen sind für die Beurteilung medikamentöser Wirkungen nicht zu verwerten, wohl aber vielleicht die von *Engelmann* an der Rachenschleimhaut des Frosches gewonnenen, wonach sehr kleine Mengen Kohlensäure, Äther, Ammoniak die Flimmerbewegung anregen, größere aber lähmen[5].

Möglicherweise Wirkung auf die Bronchialperistaltik.

Von noch erheblich größerer Bedeutung für den Schleimtransport von den Alveolen und den kleinen Bronchien bis aufwärts in die großen scheint die Lungenmuskulatur zu sein; zumal in den Alveolen und in den Endbronchiolen sich kein Flimmerepithel findet.

---

[1] Arch. Farmacolog. sperim. Bd. 26 (Ref. Chem. Zbl. 1919, S. 574).

[2] *Roßbach*, Würzburger Festschrift 1882, I, S. 85; Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 19, 20, 27.

[3] *Calvert*, Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 158.

[4] *V. Henderson* u. *Taylor*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeutics 1910, Bd. 2, S. 153.

[5] *Engelmann*, *Hermanns* Hdb. d. Physiol. 1877, Bd. 1.

Sowohl die Alveolen (*Sandmann,* 1890) als auch die Bronchien besitzen eine glatte Muskulatur, deren wechselnder Contractionszustand von den durch den Nervus vagus und von sympathischen Nerven[1] ihr zugehenden constrictorischen und dilatatorischen Erregungen beherrscht wird. Die mit der des Darmes analoge Innervation[2] und, wie sich zeigen wird, auch pharmakologische Reaktion der Bronchialmuskulatur macht es sehr wahrscheinlich, daß auch sie zu peristaltischen Bewegungen — selbstverständlich in aufsteigender Richtung — befähigt ist. Dadurch könnten in den engsten Bronchien die Schleimpfröpfe emporgetrieben werden (*Gerlach,* 1876[3]). Spontanrhythmische, auch vom Nervensystem unabhängige Contractionen der Bronchialmuskulatur hat *Einthoven*[4] beobachtet, jedoch nicht untersucht, ob es sich um stets gleichzeitige Contraction der gesamten Muskulatur oder um abwechselnde, peristaltische handelt.

So ist es auch nicht unwahrscheinlich, daß diese Peristaltik durch den Einfluß gewisser „Expectorantien" eine Beschleunigung oder Verstärkung erfahre.

Sekretionsvermehrung durch Salze,

Als expektorierende, die Schleimsekretion fördernde Mittel werden zunächst alle Salze der „Kochsalzgruppe" (s. diese: „Salzwirkung") wirken können, da sie zum Teil auf die Schleimhaut der Bronchien ausgeschieden werden und dabei auch eine vermehrte Menge von Wasser und — wie bei jeder Sekretionssteigerung — auch von kohlensauren Alkalien zur Ausscheidung bringen; mit steigender Alkalescenz aber nimmt die Zähigkeit des mucinhaltigen Schleimes ab. Tatsächlich werden einige dieser Salze, wie das Kochsalz (Wiesbadener Brunnen u. a.), das Jodkalium oder das für Kropfkranke ungefährliche[5] Rhodankalium vielfach in der besprochenen Absicht gebraucht; noch geeigneter scheint das Chlorammonium zu sein, weil das auf der Bronchialschleimhaut vielleicht spurweise gebildete Ammoniumcarbonat das Mucin besonders leicht verflüssigt und die Cilienbewegung anregt; seine Anwendung zusammen mit dem reizmildernden Succ. liquirit. (Mixtura solvens) ist daher verständlich. Ebenso wirken die Carbonate der Alkalien, Brunnen von Ems u. a. m.

durch Emetica,

Außer den genannten Salzen haben eine ähnliche, die Sekretion in den Bronchien vermehrende Wirkung emetische Arzneimittel, wie namentlich Apomorphin, Ipecacuanha und die Antimonverbindungen, wenn sie in kleinen, nicht brechenerregenden Gaben gereicht werden (vgl. S. 197). Es ist wahrscheinlich eine primäre Teilerscheinung der bei stärkerer Wirkung, d. h. im Stadium der „Nausea" eintretenden Anregung sämtlicher Sekretionen (Speichel-, Schweißsekretion), die von ihren Centren aus direkt (durch Apomorphin) oder reflektorisch (durch Ipecacuanha, Antimonverbindungen) hervorgerufen wird. Denn auch auf andere „Sekretions-" oder „Drüsen"gifte, wie Pilocarpin, sprechen die Bronchialdrüsen leicht an, und oft, nament-

[1] Vgl. *Dixon* and *Ransom,* The Journ. of Physiol. 1912, Vol. 45, S. 413.

[2] Über die Versorgung der Bronchialmuskulatur mit Ganglien vgl. *Budde,* Anat. Hefte Nr. 72. Wiesbaden 1904.

[3] Vgl. auch *Leberts* Versuche und die kritische Erörterung in *Köpke,* Dissert. Greifswald 1899.

[4] *Einthoven, Pflügers* Arch. 1892, Bd. 51, S. 367.

[5] Über die Gefahren der Jodbehandlung bei Kropfkranken vgl. S. 455.

lich bei Kindern, sogar leichter als die Schweißdrüsen. Dazu kommt insbesondere unter der Emetinwirkung[1] eine leichte Entspannung der Bronchialmuskulatur, die die Schleimentleerung unter Umständen erleichtern kann.

Wie aber anderseits bei stärkerer Wirkung der Brechmittel die Vagusinnervation für den Brechakt in typische Aktion versetzt wird, so kann im ersten Wirkungsstadium auch die gleichfalls vom Vagus innervierte peristaltische Bewegung der kleinen Bronchien einen Antrieb erfahren. Dies darf wenigstens vermutet werden. In gleicher Absicht ist denn auch Physostigmin als Expectorans mit Erfolg verwendet worden[2].

Das salzsaure Apomorphin scheint bei gleicher Gabenverteilung schneller und energischer, aber weniger anhaltend zu wirken als die Ipecacuanha und die Antimonpräparate. Es wird innerlich bei Erwachsenen zu 2—10 *mg*, bei Kindern zu ½—2 *mg* mehrmals am Tage gegeben (Alkalien zu vermeiden!).

Radix Ipecacuanhae, in Pulver oder im Infus zu 0·05—0·2 *g* bei Erwachsenen, 0·01—0·1 *g* bei Kindern, oft mit Opium (P. Doweri) zusammen, um quälenden Hustenreiz zu mildern; doch ist es fraglich, ob diese Vereinigung zweckmäßig ist, da vermutlich die Bronchialperistaltik[3] durch Morphium vermindert wird.

Tartarus stibiatus, zu 2—10 *mg* innerlich mehrmals täglich; wirkt auf empfindliche Magenschleimhaut irritierend, was bei dem in Wasser ganz unlöslichen und im sauren Magensaft sich nur allmählich in das wirksame Antimonoxyd umwandelnden Stibium sulfuratum aurantiacum (0·02—0·1 *g*), Goldschwefel, nicht zu befürchten ist. S. im übrigen „Emetica".

In einer noch nicht sicher aufgeklärten Weise wirken als Expectorantien die Dekokte von Rad. Senegae (von Polygala Senega) und Cortex Quillajae (von Quillaja saponaria), von Flores Verbasci und das Extrakt von Süßholz, Rad. Liquiritiae mund. In diesen
Saponin. Drogen wird als wesentlicher Bestandteil „Saponin" angesehen.

Nach *Hendersons* und *Taylors*[4] Angaben wirkt Senega reflektorisch vom Magen aus, ebenso Ipecacuanha, Brechweinstein und auch der Salmiak auf die Bronchialsekretion.

Mit dem Namen Saponin wird eine große Zahl von stickstofffreien Substanzen bezeichnet, die sich vorwiegend in den Rinden und Wurzeln zahlreicher Pflanzen finden und durch ihre Glucosidnatur und die Eigenschaft, Wasser stark schäumen und Fette, Paraffin, Harz, Federn und Haare benetzbar zu machen, charakterisiert sind; sie bilden Gemenge verschiedener, meist kolloider, chemisch noch nicht definierbarer Stoffe (Quillajasäure, Polygalasäure, Sapotoxin, Senegin, Sarsaparin, Parillin etc.), die im allgemeinen auf tierische Zellen giftig wirken, subcutan injiziert heftige Reizung, intravenös Auflösung der roten Blutkörperchen, schwere Darmentzündung und Lähmung des Centralnervensystems hervorrufen[5]. Die Schleimhautepithelien des Verdauungskanals aber sind gegen Saponin sehr resistent und bilden einen vollkommenen Schutz gegen Saponinvergiftung, indem sie das Saponin nicht unverändert durchdringen lassen.

In besonders auffälliger Weise zeigte sich die Resistenz von Epithelien dem Saponin gegenüber in Versuchen von *M. J. Lhomme*[6], welcher fand, daß die Cilienbewegung im Oesophagus des Frosches durch Aufpinseln von Saponinlösungen

---

[1] *Pick* u. *Wasicky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80.
[2] *Saxl*, Med. Klin. 1917, S. 672.
[3] *Brodie* u. *Dixon*, Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 97.
[4] *Henderson* u. *Taylor*, l. c.
[5] Sehr giftig ist u. a. der gepulverte Samen der Kornrade, Agrostemma githago, der an der Schleimhaut der Augen oder Nase oder auf wunden Hautstellen heftige eitrige Entzündungen verursacht und deshalb zu absichtlichen Selbstbeschädigungen oft verwendet worden ist.
[6] *M. J. Lhomme*, Thèse, Paris 1883.

beliebiger Konzentration und auch bei stundenlanger Einwirkung nicht gestört wird. Die Schleimhäute reagieren daher nur mit leichter Reizung ihrer sensiblen sekretorischen Apparate: im Munde und Rachen entsteht Kratzen und vermehrte Schleim- und Speichelsekretion. Ob so reflektorisch auch vermehrte Bronchialsekretion zu stande kommt, oder ob die expektorierende Wirkung auf vermehrtem Anreiz zum Räuspern und Husten beruht, wissen wir nicht. (*Calvert* fand die Bronchialsekretion nach intravenöser Injektion von Saponin bei Katzen gehemmt; zur Erklärung der therapeutischen Wirkung des per os eingenommenen Saponins ist ein solcher Versuch aber ungeeignet.) Übrigens gibt es auch viele wenig oder gar nicht giftige Saponine[1].

Von theoretischem Interesse ist die von *Ransom*[2] entdeckte Tatsache, daß die Giftwirkung des Saponins auf die roten Blutkörperchen — vermutlich auch auf andere tierische Zellen — sich aus seiner chemischen Affinität zum Cholesterin erklärt, welches in den Zellen den chemischen Angriffspunkt für Saponin bildet; wird Saponin mit Cholesterin gesättigt, so verliert es damit seine Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen, ebenso bildet auch das cholesterinhaltige Blutplasma einen Schutz gegenüber einer begrenzten Menge von Saponin.

Für die ungestörte Atmung ist auch die normale Tätigkeit der Stimmbänder erforderlich: sind sie gelähmt, so kann bei der Inspirationsbewegung ventilartiger Verschluß der Stimmritze eintreten; besteht Glottiskrampf, so behindert selbstverständlich der Stimmritzenschluß sowohl In- als auch Exspiration. Wir kennen indes keine pharmakologischen Agenzien, die die Kehlkopfmuskulatur direkt zu beeinflussen, z. B. eine spastische Contractur derselben aufzuheben im stande sind, außer dem Opium oder Morphium, das den Krampf bei katarrhalischer Laryngitis, Pseudocroup in der Regel mit Sicherheit beseitigt[3]. *Glottisverschluß.*

Ein weiteres Hindernis der Lungenventilation bildet — meist verbunden mit katarrhalischer Reizung der Bronchialschleimhaut — die krampfhafte Contraction der Bronchialmuskulatur, das sog. Asthma nervosum. Es beruht in den meisten Fällen wahrscheinlich auf einer abnorm starken Reflexerregbarkeit des Bronchiovaguscentrums[4], mitunter aber auch auf abnorm starkem Erregungszustand der Vagusendapparate oder der Muskulatur selbst in den Bronchiolen: das ist z. B. der Fall in dem „anaphylaktischen" Asthma (s. S. 647), das bei manchen Tieren, insbesondere beim Meerschweinchen, zu maximaler starrer Lungenschwellung und zum Erstickungstode führen kann[5]. *Krampf der Bronchialmuskeln.* *Asthma nervosum.*

Die Auslösung des Reflexes kann von den sensiblen Apparaten krankhaft veränderter Bronchial-, Tracheal- und namentlich der gereizten Nasalschleimhaut ausgehen. Die Folge der spastischen Verengung der kleinsten Bronchialäste, bei der sich vielleicht auch noch ihre Schleimhaut ventilartig zusammenlegen mag, ist eine Aufblähung der Lunge, da bei der Inspiration die Gewalt des atmosphärischen

[1] Über die Chemie der Saponine, ihre toxische, therapeutische und — in vielen Gemüsen — diätetische Bedeutung vgl. die zahlreichen Arbeiten von *Kobert*. Übersichtliche Darstellungen *Kobert, Abderhald*. Hdb. der biochem. Arbeitsmeth. 1909/10. Dermatolog. Studien 1911, Bd. 30. Realencyklop. d. ges. Heilk. 1912, Bd. 13. Heil- u. Gewürzpflanzen. 1917/18, Bd, 1. Verh. d. Saponine zu verschied. Körperzellen: *A. Schreuder*, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88.

[2] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.

[3] Heilung des Laryngospasmus eklamptischer kleiner Kinder durch subcut. Injektion von 0·1 *mg* Atropin: *Rascher*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 1.

[4] Vgl. *Brodie* u. *Dixon*, Transact. pathol. soc. London. 1903, Bd. 54; *Einthoven*, *Pflügers* Arch. l. c., wo auch vollst. Literatur.

[5] *Meltzer* betrachtet auch das menschliche Bronchialasthma als anaphylaktisches Symptom (Studies from the Rockefeller Inst. XII. 1911).

Luftdruckes den erhöhten Widerstand überwindet, bei der Exspiration aber die (begrenzte) Elastizität der Lungen und die Kraft der Exspirationsmuskeln dazu nicht völlig ausreicht, so daß die Menge der Residualluft mit jedem Atemzuge größer werden muß.

Behandlung durch Narkotica, Den asthmatischen Zustand aufzuheben gelingt entweder durch Betäubung des centralen Reflexapparates, z. B. mit Morphin, mit Chloralhydrat und ähnlichen Mitteln[1], der überreizbaren Auslösestellen (Nasen- und Bronchialschleimhaut) mit Cocain, Nirvanin u. dgl., oder aber durch unmittelbare Beeinflussung der Bronchialmuskulatur. Das letztere könnte bewirkt werden durch Inhalation von Äther oder Chloroform, wie dies Tierversuche von *Brodie* und *Dixon* in schlagender Weise gezeigt haben. Doch ist dies therapeutisch bisher nicht versucht worden. In geeigneter Weise wird der Krampf der Bronchialmuskulatur gelöst durch Mittel, die in specifischer Weise die motorischen Vagusendigungen — allerdings nicht nur in den Lungen — unerregbar machen, nämlich die atropinartigen Alkaloide und das dem Nicotin in seinen Wirkungen ganz ähnliche Lobelin[2]. Nach *Brodie* und *Dixon* ist die Wirkung des Atropins nachhaltiger als die des Lobelins.

*durch **Atropin und Lobelin,***

Schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts sind die Blätter des Stechapfels (Hrb. stramonii), der Tollkirsche (Fol. belladonnae), des Bilsenkrautes (Hrb. hyoscyami) und der Lobelia inflata als heilsame Mittel bei Krampfzuständen verschiedener Art und insbesondere bei nervösem Asthma empfohlen worden (*Michéa, Trousseau* u. a.); zur Anwendung kamen Auszüge aus den genannten Drogen oder auch der Rauch ihrer glimmenden Blätter oder endlich die Salze des Atropins; wenn den „Asthmazigaretten" überhaupt eine heilsame Wirkung zukommt, so kann es sich wohl nur um kleine Mengen von Atropinsalzen handeln, die mit dem eingesogenen Rauch mechanisch mitgerissen werden und so in Mundhöhle und Lungen gelangen[3].

Das in den drei erstgenannten Pflanzen enthaltene Atropin (Atropinum sulfur., zu $^1/_{20}$—$^1/_2$ *mg* mehrmals am Tage) und dessen Verwandte (s. Gruppe des Atropins, S. 173, 176) sowie auch das in der Herba Lobeliae, von Lobelia inflata, enthaltene Lobelin haben die Eigenschaft, die motorischen Vagusendapparate in der Lunge zu betäuben, so daß die Bronchialmuskulatur erschlafft, und die nunmehr erweiterten Bronchien dem Exspirationsstrom keinen abnormen Widerstand mehr entgegensetzen; da gleichzeitig auch das Respirationscentrum durch diese Gifte angeregt, d. h. anspruchsfähiger gemacht wird (*Dreser*[4]), so folgt eine wesentliche Erleichterung und Verstärkung der Atmung.

Allzu reichliche Bronchialsekretion, die oft zur Auslösung des Asthmaanfalles beiträgt, wird durch diese Gifte gehemmt. Wenn aber plötzlich vasomotorische Störungen — Schwellung der Bronchial-

---

[1] Nach *Dixon* und *Brodie* sowie *Trendelenburg*, l. c., wirkt Urethan direkt erschlaffend auf die Bronchialmuskulatur; vielleicht ist es ein brauchbares „Asthmamittel", zumal seine sonstige narkotische Wirkung sehr gering ist.

[2] *Edmunds*, Amer. Journ. Physiol. 1904, XI, S. 79.

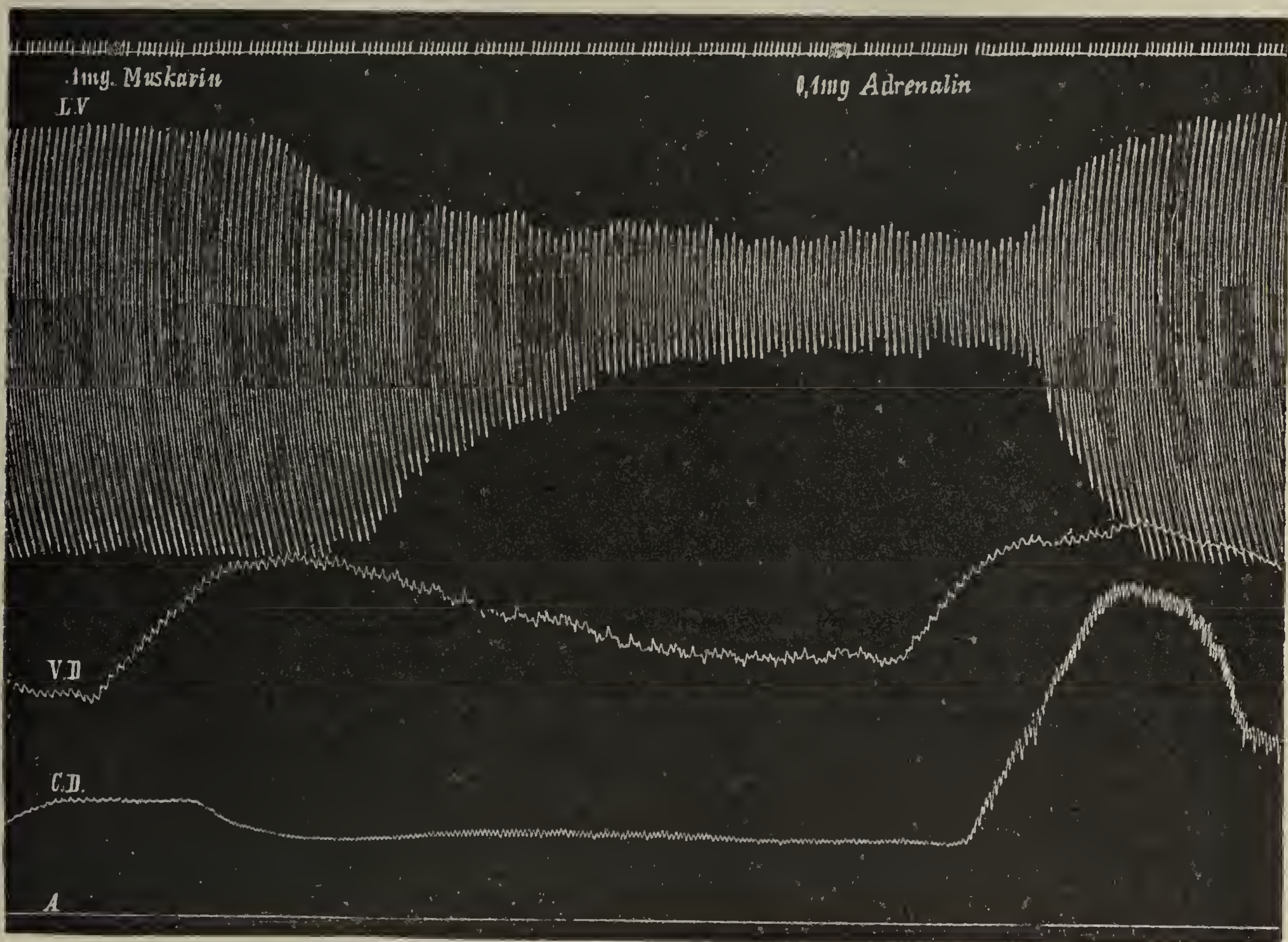
[3] Vgl. *Hirn* und *Netolitzky*, Wiener klin Wochenschr. 1903, S. 583; nach *Günther* liefert eine Zigarette von 1·0 *g* Herb. Stram. im Rauch ca. 0·4 *mg* Atropin (Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 748).

[4] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 237.

schleimhaut — die Symptome des Asthmas hervorrufen, wie z. B. beim „Heuasthma“, so sind die eben genannten Mittel begreiflicherweise erfolglos.

Noch wirksamer als diese Betäubung der constrictorischen Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur hat sich die Erregung ihrer dilatatorischen sympathischen Nervenenden durch Adrenalin[1] erwiesen. *durch Adrenalin*

Fig. 57.



Katze, decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. VD = Druck im linken Vorhof. CD = Carotisdruck.
A = Abszisse des Blutdrucks.

Auch der stärkste, z. B. durch Gifte wie Muscarin hervorgerufene Bronchialkrampf, der bei künstlicher Respiration eines decerebrierten Tieres den Lufteintritt in die Lunge fast vollständig verhindert, wird durch intravenöse Adrenalininjektion sofort gelöst.

Da das Adrenalin auch ein Erblassen und Abschwellen der Bronchialschleimhaut bewirkt, so ist der lüftende Erfolg um so größer und auch bei bronchitischem Asthma wirksam. Beim Menschen genügt zur Lösung eines asthmatischen Anfalls eine subcutane Injektion von 0·5 – 1·0 cm^3 1‰iger Adrenalinlösung; wirksamer noch soll die endobronchiale Applikation sein[2].

Auch das Coffein mit seinen Verwandten hat einen ähnlichen, wenn auch erheblich schwächeren Effekt auf den Tonus der Bronchialmuskeln[3], woraus sich die mitunter erfolgreiche Anwendung von Coffein oder Theobromin bei Asthma bronchiale erklärt.

---

[1] *Januschke* u. *Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 205.

[2] *Kayser*, Med. Klinik 1911, Nr. 42; *Ephraim*, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1453.

[3] *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69; *Pal*, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

Nach Untersuchungen von *Pal* läßt auch das Papaverin (0·03—0·06 *g*) die Bronchialmuskeln erschlaffen[1].

Angeblich soll bei Asthma bronchiale das Opiumrauchen und auch Einatmen des Rauches von verglimmendem, mit Salpeter getränktem Papier, „Charta nitrata", von Nutzen sein. Dieser Rauch enthält neben den gewöhnlichen Rauchgasen wechselnde Mengen von kohlensauren und salpetrigsauren Salzen. Von den Nitriten könnte zwar unter Umständen ein günstiger Einfluß erwartet werden, aber schwerlich bei dem hier in Rede stehenden Asthma bronchiale, eher bei der damit gelegentlich verwechselten Angina pectoris (s. die Pharmakologie des Kreislaufs).

durch Calciumchlorid.

Als prophylaktisch gegen Asthma hat sich in vielen Fällen das Calciumchlorid (20 : 400 *g* Wasser, 3—4 Eßlöffel in Milch täglich) erwiesen, ebenso wie es auch den Ausbruch fließenden Schnupfens zurückzuhalten vermag[2] (vgl. S. 560).

Störungen des Lungenkreislaufs.

3. Endlich kann eine Störung des Lungenkreislaufs, Stauung infolge von Herzinsuffizienz, zu schwerer Atemhinderung und Dyspnöe führen[3]; das dadurch steigende Sauerstoffbedürfnis[4] erzeugt dann auch die subjektive Dyspnöe, die vermehrte und doch erfolglose Atemanstrengung. Handelt es sich um Herzinsuffizienz, so wird durch Beseitigung der Kompensationsstörung mittels der „Digitalisstoffe" auch die Atemstörung aufgehoben.

Der akuten Arbeitsdyspnöe, wie sie bei im übrigen gesunden Herzen nach Rennen, Steigen u. dgl. eintritt, kann nach den Versuchen von *Parisot*[5] durch kleine Gaben von Coffein (0·25 *g* ca. 2 Stunden vor Beginn der Arbeit genommen) vorgebeugt werden.

Über die physikalische Behandlung des Asthmas durch „Einatmungserschwerung" mit der Saugmaske verweisen wir auf die Angaben von *E. Kuhn*[6].

---

[1] *Pal*, Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 17. und Deutsche Klinik 1913. Nr. 44. Dagegen verursachen die Alkaloide Morphin, Kodein, Narkotin (?), Dionin, Peronin und Heroin bei Hunden nach Versuchen von *D. P. Jackson* (the Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914. Bd. 6) Bronchoconstriction, die nicht durch Atropin und nur wenig durch Adrenalin gemindert wird.

[2] *Kayser*, Therap. Monatshefte, März 1912; vgl. dazu S. 482. und *Chiari* u. *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

[3] Die Annahme (*v. Basch*, 1892—1896), daß durch Blutstauung im l. Vorhof Lungenstarre, d. h. Verminderung ihrer Exkursionsfähigkeit verursacht werde, ist nach *Januschke* und *Pollak* nicht haltbar; vgl. dazu die umstehende Kurve: Adrenalinwirkung auf Vorhofsdruck und Lungenexkursion.

[4] Über die Beziehung zwischen Lungendurchblutung und Sauerstoffaufnahme s. *E. Anderes* u. *M. Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79 (mit neuer Methodik der Untersuchung des Lungenkreislaufes).

[5] *Parisot*, Thèse de Paris 1890.

[6] *E. Kuhn*, Med. Klinik 1910. Nr. 42/43; Die Lungensaugmaske in Theorie und Praxis. Berlin 1911.

Pharmakologie der Nierenfunktion.

Das Excret der gesunden Säugetierniere ist eine wässerige, eiweißfreie, dünnflüssige Lösung von Stoffwechselabfällen und Durchgangsstoffen, d. h. Stoffen, die, in den Organismus gelangt, nicht verwertet oder festgehalten werden, sondern ihn nur durchlaufen. Zur Bildung und Ausscheidung dieses Excrets ist daher in erster Linie verfügbares Wasser erforderlich, d. h. Wasser, das vom Blute abgegeben werden kann. Der normale Wassergehalt des Blutes wird aber mit großer Zähigkeit festgehalten; damit Wasserabgabe, d. h. Diurese erfolgen kann, bedarf es daher eines wenn auch geringen Wasserüberschusses, einer zeitweise vorhandenen Hydrämie. *Disponibles Blutwasser*

Im Blutplasma ist das Wasser nebst darin gelösten Krystalloiden an Kolloide (Eiweiß) gebunden, nach Art des Quellungswassers in einer Leimgallerte. Ähnlich wie bei einer solchen kann ein gewisser Teil des Quellungswassers leicht abgepreßt werden; mit steigender Konzentration wächst aber der Bindungswiderstand (Quellungsdruck) steil an[1] und übersteigt sehr rasch auch den höchsten in der Niere wirksamen Absonderungsdruck. Überschüssiges, durch die Nahrung zugeführtes oder aus Körperhöhlen und Geweben ins Blut übergetretenes Wasser wird also unter sonst zureichenden Bedingungen leicht abgeschieden und, falls jene Quellen versiegt sind, auch noch ein sehr kleiner Teil des „normalen" Blutwassers; den Rest aber sondern die Nieren unter gar keiner Bedingung ab. *als Bedingung der Harnausscheidung.*

Es kann als feststehend angesehen werden, daß das Harnwasser zum größten Teil aus den Gefäßschlingen der Glomeruli abgesondert wird; dazu bedarf es eines Blutdrucks in ihnen, der außer dem entgegenstehenden Flüssigkeitsdruck in den Harnkanälchen und Ureteren auch den Quellungsdruck des Blutplasmas überwindet; bei normalem Plasma ist dieser nach *Starlings* Feststellungen[2] auf etwa 30 *mm* Hg zu veranschlagen; und in der Tat hört in der Regel bei einem arteriellen Druck von weniger als ca. 40 *mm* die Harnabsonderung auf, beginnt aber und wächst innerhalb physiologischer Grenzen nahezu proportional mit steigendem Blutdruck (*Goll*[3]). Vgl. Fig. 58. *Zureichender Blutdruck*

---

[1] Z. B. gibt eine Gelatinegallerte mit 80% Wassergehalt selbst unter einem Druck von $2\frac{1}{2}$ Atmosphären kein Wasser ab; vgl. *Bütschli*, Bau quellbarer Körper etc. 1896, S. 24. Über den Quellungsdruck kolloider Lösungen — „solvatisierter Kolloide" — vgl. *Posnjak-Freundlich,* Kolloidchem. Beih. 3, 1912, ferner *W. Ostwald*, Kolloid-Ztschr., Aug. 1918, Bd. 23 und *Ostwald* u. *Mündler*, ebenda 1919, Bd. 24.

[2] *Starling*, Journ. of Physiol. XXIV. 1899, S. 317.

[3] *Goll*, Ztschr. f. ration. Med. 1854. N. F., Bd. 4. S. 86.

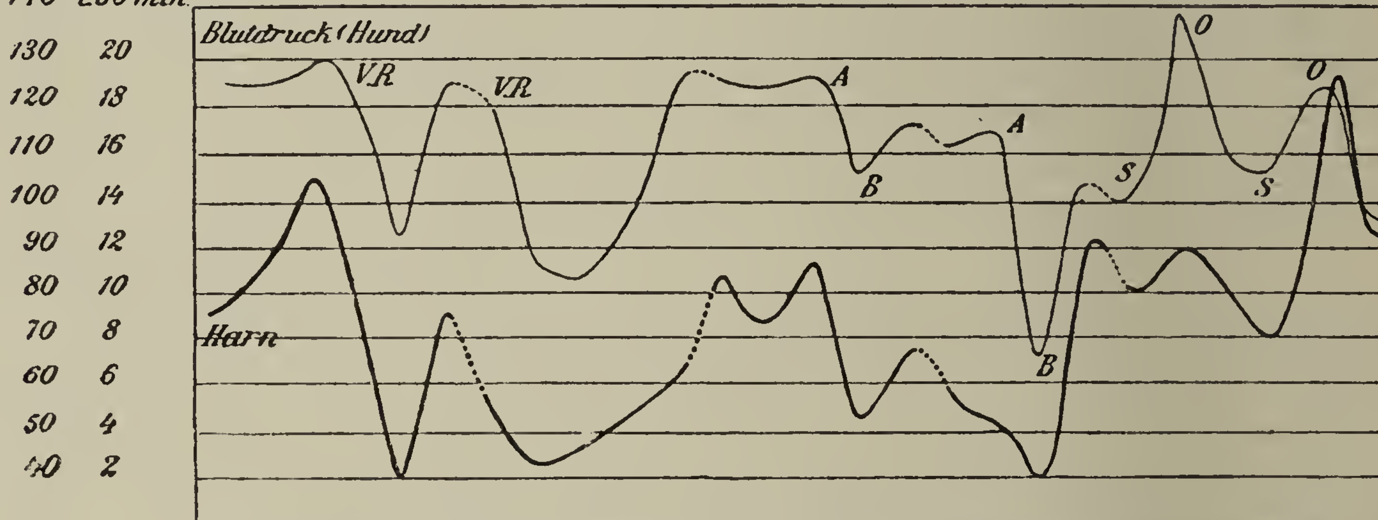
Ist dagegen das Blut künstlich stark hydrämisch gemacht, sein Quellungsdruck dementsprechend niedrig oder als Null zu betrachten (z. B. bei kontinuierlichem Einfließen isotonischer Na Cl-Lösung in die Venen), so kann auch bei einem minimalen, die Circulation noch eben in Gang haltenden Druck Harnwasser abgesondert werden (*Gottlieb* u. *Magnus*[1]). Der Vorgang ist danach in seinen Grundzügen mit dem einer Filtration oder Transsudation zu vergleichen.

als Bedingung der Glomerulusfiltration.

Theorie der Harnsekretion.

Diese zuerst von *Bowman* aus anatomischen Gründen, von *Ludwig* aus den eben erwähnten experimentellen Daten gezogene Schlußfolgerung bildet den wesentlichsten Teil der *Ludwig*schen Theorie der Harnabsonderung. Danach wird im Glomerulus aus dem Blut ein kolloidfreies Filtrat abgepreßt, das außer dem Wasser gelöste Krystalloide, Harnstoff, Salze u. dgl. enthält; bei dem weiteren Durchgang durch die Harnkanälchen erfährt es eine osmotische Konzentration durch Wasserrückgabe an das aus dem Glomerulus kommende eingedickte Blut, das im dichten Capillarnetz die Kanälchen umfließt.

Fig. 58.



V.R = Vagus Reizung A = Aderlass B = Blut Infusion S = Schluss O = Oeffnung d. Carotis u. Crurales

Harnabsonderung unter wechselndem Blutdruck (nach Goll).

Dieser im ganzen mechanischen Auffassung hat *Heidenhain* auf Grund einer Reihe von Einwänden die „Sekretionstheorie" entgegengesetzt, nach welcher das Harnwasser im Glomerulus nicht in Abhängigkeit vom Blutdruck durch Druckdifferenz abgepreßt, sondern durch specifische Zelltätigkeit secerniert werde, während ebenso die festen Harnbestandteile von den Epithelien der Harnkanälchen aktiv wie von anderen echten Drüsenepithelien abgesondert werden.

Die *Heidenhain*sche Darstellung umfaßt ohneweiters alle bei der Nierensekretion und ihren Änderungen beobachteten Erscheinungen und nimmt als Erklärungsgrund allgemein die Anpassung der Niere an die Bedürfnisse des Organismus an; sie verzichtet damit aber auf die Analyse des Vorgangs und insbesondere auf Zergliederung des Einflusses, den wechselnde, innerhalb oder außerhalb der physiologischen Regulationen des Organismus liegende Bedingungen, z. B. die Wirkung diuretischer Stoffe (Salze, Kalomel, Coffein), auf die Harnabsonderung haben.

Die Funktion aller anderen Drüsen des Körpers ist von unmittelbaren physikalischen und nahezu auch von allen chemischen Einflüssen unabhängig; sie besteht in specifischen, dem Nerveneinfluß direkt oder reflektorisch unterliegenden Prozessen, die sich hauptsächlich nur in Beziehung auf ihre Nervenabhängigkeit analysieren lassen. Umgekehrt kennen wir eine specifisch funktionelle, die Harnabsonderung beherrschende Innervation der Niere nicht, wohl aber gewisse physikalische, von Blutbeschaffenheit und Kreislauf in der Niere bedingte Faktoren, die für ihre Funktion bestimmend sind. Immerhin ist neben der vasomotorischen Niereninnervation auch eine funktionelle wahrscheinlich, weil sehr zahlreiche

[1] *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 5; vgl. auch *Barcroft* u. *Straub*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 41.

Nervenfäden nicht nur die Gefäßknäuel und die Membran der Glomeruli versorgen sowie auf die Membrana propria der Harnkanälchen ausstrahlen, sondern auch selbst zwischen die sekretorischen Zellen der Tubuli eintreten (*Smirnow*[1]). *Asher* und *Pearce*[2] glauben eine unmittelbare sekretorische Funktion des Vagus an der Niere nachgewiesen zu haben; doch schließen auch ihre Versuche eine Erweiterung der Nierenblutstrombahn und somit eine nur indirekte Diuresesteigerung durch die Vaguserregung nicht aus. Auch über den Einfluß der sympathischen Nierennerven läßt sich noch keine klar bestimmte Vorstellung gewinnen; je nach den Versuchsbedingungen wird ihnen eine fördernde oder hemmende Wirkung zugeschrieben, sei es auf die Gesamtharn- (Wasser-) Ausscheidung, sei es auf die Absonderung einzelner Bestandteile, namentlich von Kochsalz. Aus einem merkwürdigen Versuche von *P. Jungmann*[3] wäre zu schließen, daß Splanchnicusreiz (Stich im 4. Ventrikel) die NaCl-Absonderung fördert, da bei gleich steigender Harnflut beider Nieren nur in der vom Splanchnicusreiz getroffenen die NaCl-Ausscheidung mit stieg, in der vom Splanchnicus getrennten aber nicht[4]. *Rohde* und *Ellinger*[5] haben auf Grund ihrer Versuche dem N. splanchnicus einen hemmenden Einfluß zugeschrieben; eine Verschiedenheit der Chloridausscheidung zwischen entnervter und normaler Niere fanden sie nicht, wohl aber eine solche der Alkalescenz des entleerten Harns. Auch *Jost*[6] nimmt einen hemmenden Einfluß an. Zwingende Beweise für die unmittelbare Beeinflussung der absondernden und aufsaugenden Elemente der Niere durch Vagus und Sympathicus sind damit allerdings nicht geliefert, so wahrscheinlich sie auch aus der anatomischen Betrachtung hervorgeht. *Marshall* u. *Kolls*[7] erklären nach neuen Versuchen die Annahme sekretorischer Nierennerven für unbegründet.

Jedenfalls steht es fest, daß auch die entnervte Niere der Aufgabe, das Blut auf seinem normalen Gehalt an Wasser und gelösten Bestandteilen zu erhalten, im allgemeinen dauernd genügen kann[8], und daß die von außen hinzutretende Innervation nicht wie bei den eigentlichen Drüsen ihre Betätigung zeitweilig ins Werk setzt und beherrscht, sondern höchstens modelnd und regelnd eingreift, wo die ununterbrochen tätige chemisch-physikalische Regulation dem augenblicklichen Bedürfnis des Gesamtorganismus nicht schnell oder genau genug entspricht. Daß aber — auch ganz abgesehen von diesen noch nicht sicher aufgeklärten Nerveneinflüssen — die Vorgänge der Abscheidung und der Resorption von Harnbestandteilen in den verschiedenen Abschnitten des Nierenapparates nicht einfach auf die bekannten Gesetze physikalischer Vorgänge, wie Filtration, Osmose, Transsudation, Quellung sich zurückführen lassen, sondern daß noch andere, teleologisch begreifliche, physikalisch aber einstweilen nicht verständliche und nicht analysierbare, richtende Einflüsse mitwirken und mitbestimmen, versteht sich nach dem heutigen Stande unseres biologischen Wissens von selbst und gilt für die Nierenzellen ebenso wie für die analog arbeitenden Zellen des Darms und für die lebenden Zellen überhaupt.

Es heißt aber das Kind mit dem Bade ausschütten und auch auf jede analytische Aufklärung verzichten, wenn bei der Harnbereitung die nutzbare Wirkung physikalischer Kräfte überhaupt in Abrede gestellt und ihr wirksames Einsetzen

---

[1] Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *Renner*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 101.

[2] Z. f. Biol. 1913, Bd. 63.

[3] *P. Jungmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77.

[4] Gewisse Änderungen der prozentischen Harnzusammensetzung scheinen von der Harnflut oder Ebbe als solcher mit bedingt zu sein, wie die Zunahme der Alkalescenz (*G. Rüdel*, 1892) und bei chloridreichen Tieren auch die Zunahme des NaCl-Gehaltes (*O. Loewi*, 1902; *Grek*, 1912; *Jungmann* und *Meyer*, 1913). Beides läßt sich verstehen mit der begründeten Annahme, daß von dem im Rindengebiet abgeschiedenen Harn beim Durchgang durch die Markschleifen außer dem Wasser auch NaCl und Na_2CO_3, letztere aber langsamer als das Wasser, zurückresorbiert werden: bei schnellem Durchfluß wird dann relativ mehr von den Salzen der Rückresorption entgehen und im Endharn erscheinen.

[5] *E. Rohde* u. *Ph. Ellinger*, Zentralbl. f. Physiol. 1913, Bd. 27.

[6] *W. Jost*, Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 64.

[7] *E. K. Marshall* u. *A. C. Kolls*, Amer. Journ. Physiol. 1919, Bd. 49.

[8] Vgl. *T. Oshima*, Intern. Beitr. z. Path. u. Therap. d. Ernähr. 1914, Bd 5. Auch transplantierte Nieren arbeiten normal: *Borst* u. *Enderlen*, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1909, Bd. 99, das. Literatur. *Lobenhoffer*, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913, Bd. 26.

nur in der Folge von Krankheit oder Tod der Nierenzellen zugelassen wird[1]. Auch der lebende Muskel wird durch richtende und auslösende Willensakte mittels der Nervenleitung auf unverständliche und unerklärliche Weise zum Heben oder Senken der Last veranlaßt — die physikalisch-chemischen Vorgänge aber, die seine Formänderung und Arbeitsleistung hervorbringen, sind der Untersuchung, experimentellen Beeinflussung und Messung einigermaßen zugänglich. So auch haben wir bei der Auffassung und Darstellung der Harnabsonderung die durch die bekannten und experimentell veränderlichen Kräfte wie Filtrationsdruck, Quellung, Osmose, Diffusion, Kolloidenergie jeweils bestimmte Kurve gleichsam als Grundkurve zu betrachten, auf welche sich positiv oder negativ die meist unberechenbaren „biologischen" Kurvenwellen jener noch nicht analysierbaren, richtenden und arbeitsleistenden Molekularkräfte der Zellen superponieren. Tatsächlich ist es experimentell auch gelungen, unter besonderen Umständen die „physikalische Grundkurve" rein, d. h. ohne Interferenz der Nierenzellarbeit, nämlich eine mächtige Diurese ohne Steigerung des Ruhestoffwechsels (Sauerstoffverbrauchs) der Niere zu erhalten[2].

Es wird demnach unsere Aufgabe sein, zu untersuchen, wie weit wir bei den unter abnormen Bedingungen, z. B. Änderungen des Nierenkreislaufs, und namentlich unter der Einwirkung pharmakologischer Agenzien eintretenden Änderungen der Harnabsonderung den Einfluß physikalisch-chemischer Faktoren verfolgen oder als wahrscheinlich wirksam erkennen, und wo wir anderseits auf specifisch-sekretorische oder resorptive, der Analyse nicht weiter zugängliche Prozesse der Zelltätigkeit zurückgreifen müssen.

Blutdurchströmung der Niere

Fließt das Blut wegen schwachen Gefälles oder wegen eines hohen Widerstandes langsam durch die Glomerulusgefäße, oder stockt es gar darin, wie z. B. bei Nierenvenenverschluß, so hört die Harnabsonderung auf, obwohl im letzteren Falle der Druck in den Glomerulusschlingen auf sein Maximum steigen muß. Diese Tatsache wurde von *Heidenhain* als Einwand gegen die Druckabsonderung des Harnes besonders hervorgehoben und im Sinne der Sekretionstheorie verwertet. Aber auch die oben auseinandergesetzte Filtrationstheorie fordert, daß außer einem zureichenden Blutdruck eine genügend große Stromgeschwindigkeit im Gefäßknäuel herrsche, d. h. ein genügend rascher Blutwechsel stattfinde. Denn das stockende Glomerulusblut muß durch die Abgabe seines verfügbaren Wassers notwendigerweise momentan eingedickt, sein Quellungsdruck so hoch werden, daß auch unter beliebig hohem Blutdrucke keine merkliche Wassermenge mehr abgegeben werden kann, und die Harnabsonderung aufhört. Die Diurese verlangt also unbedingt einen genügend raschen Blutwechsel in den Gefäßschlingen, d. h. eine ausreichende Blutdurchströmung der Niere, und es bedarf keiner näheren Berechnung, daß dieses Moment dem Wirkungsgrade nach für die Höhe der Diurese entscheidender ist als der Blutdruck.

als Bedingung der Diurese.

Ausscheidung von NaCl, U etc. im Glomerulus.

Dem Austreten der Harnflüssigkeit durch die Wand der Glomerulusschlingen setzen die meisten der im Blute frei gelösten Krystalloide (Kochsalz, Harnstoff, Zucker) keinen merklichen osmotischen Widerstand (vgl. S. 438) entgegen, d. h. sie hemmen die Wasserabscheidung nicht, vielmehr wächst im allgemeinen die Diurese mit steigendem Gehalt des Blutes an solchen Stoffen. Daraus folgt zwingend (*Tamman*[3]), daß sie, soweit ihre Konzentration im Plasma für dessen osmotischen Druck merklich ins Gewicht fällt — also vor allen das Kochsalz — zusammen und gleichzeitig mit dem Wasser im Glomerulus ausgeschieden werden müssen. In der Tat steigt und fällt ihre Aus-

[1] Vgl. *F. Volhard*, Nierenerkrankungen. Berlin 1918, S. 12 ff.

[2] *Barcroft* u. *Straub*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 41; *K. Tamura* u. *M. Miura*, Mitt. med. Fac. Tokyo 1920. Bd. 23.

[3] *Tamman*, Ztschr. f. physikal. Chem. 1896, Bd. 20.

scheidung mit der Wasserdiurese (Harnmenge), sie können „ausgeschwemmt" werden (*Hermann, Treskin, Richet, Loewi, Magnus*[1]).

Der Schluß von *Tamman* ist jedoch, wie *H. Köppe*[2] durch eine physikalische Überlegung gezeigt hat, nicht unter jeder Bedingung zwingend und giltig; nämlich nicht unter der außerordentlichen Annahme, daß die Glomerulusmembran einseitig, ventilartig semipermeabel, d. h. für gelöste Molekeln gar nicht oder nur teilweise, für Wasser aber einseitig nur in der Richtung zum Kapselraum durchlässig sei: unter dieser Bedingung könnte aus dem Gefäßknäuel in der Tat reines Wasser durch den in der Niere wirksamen Blutdruck abgepreßt werden[3]. Aus vielen Untersuchungen (s. S. 334) ist jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß im Glomerulus mit Wasser auch gelöste Plasmabestandteile abgesondert werden.

Pathologische Salzretention

Indes gilt das Gesagte nicht ohne eine wichtige Einschränkung: Im Experiment am Tier beobachtet man oft, daß bei langdauernden Versuchen, in denen Salzinfusion in die Venen zur Erzeugung von Diurese gemacht worden, nach einiger Zeit die Diurese abnimmt, und die Niere sowohl Wasser als auch das infundierte Kochsalz mehr und mehr zurückhält.

als Folge gestörter Permeabilität des Glomerulus.

Zum Verständnis dieser Erscheinung müssen wir bei der Filtrationstheorie die ohnehin selbstverständliche Zusatzannahme machen, daß die Durchlässigkeit der lebendigen Filtermembran in den Glomerulusschlingen für freie Krystalloide, bzw. für Ionen weder unbegrenzt noch auch unveränderlich ist; daß vielmehr ihre Porengröße unter verschiedenen Einflüssen, nervösen, mechanischen oder auch unmittelbar chemischen, wechseln und somit manche gelöste Stoffe bald mehr bald weniger leicht oder auch gar nicht durchtreten lassen kann.

Bekannt ist eine solche Variabilität gegenüber dem Durchtritt von Eiweiß; normalerweise wird es von der menschlichen Niere nicht in merklichen Mengen durchgelassen, es genügen aber unter Umständen schon geringe Änderungen der Circulation, um die Glomeruli für Eiweiß durchgängig zu machen, z. B. bei der „orthostatischen Albuminurie"[4]. Auch fehlt es nicht an experimentellen Analogien für variable Filterdurchlässigkeit; mit Gelatine imprägnierte Filter können, je nach der angewandten Gelatinekonzentration, für verschiedene Substanzen verschieden durchlässig gemacht werden (*Bechhold*[5]).

Die „Kochsalzretention" seitens der Niere könnte indes vielleicht auch einen ganz anderen Grund haben: das Kochsalz mag normal im Glomerulus mit dem Wasser abgeschieden werden, in den Kanälchen aber im isosmotischen Austausch gegen andere dort secernierte „harn-

---

[1] *Hermann*, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1859, Bd. 36; *Treskin*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5; *Richet*, Trav. 1893, S. 198; *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410; *Magnus*, ebenda, 1901, Bd. 45; vgl. dazu *E. Frey*: das Glomerulusprodukt ist ein Blutfiltrat; *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 435.

[2] *H. Köppe* in Handb. d. Urologie von *Frisch* und *Zuckerkandl*, 1904, Bd. 1.

[3] *Leschke* hat auf Grund mikrochemischer Beobachtungen (Kongr. f. inn. Med., Wiesb. 1914) die Ausscheidung von NaCl wie von $\overset{+}{U}$ im Glomerulus in der Tat in Abrede gestellt; seine Versuche beweisen aber nur, daß die absolute im Glomerulus jeweils abgeschiedene aber nicht gespeicherte Menge NaCl etc. zu gering ist, um mit der angewendeten Methode erkannt zu werden. Hier entscheidet nur ein positiver Befund, wie der von der Ausscheidung und Speicherung gelösten Hämoglobins im Glomerulus. *Ribbert*, 1913; vgl. auch *v. Sobieranski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35.

[4] Vgl. dazu *Jehle*, Die lordotische Albuminurie. Wien 1909. Über Reflexalbuminurie vgl. *Whipple, Evans* and *Wynne*, Johns Hopkins Hosp. Bull. XXIII., Oct. 1912.

[5] *Bechhold*, Ztschr. f. physik. Chem. 1907, Bd. 60.

fähige" Stoffe zurückresorbiert werden; ein Symptom dafür, daß letztere sehr reichlich im Blut vorhanden sind und zur Ausscheidung drängen[1].

Es ist nun aber bekannt, daß in gewissen pathologischen Zuständen beim Menschen die Chloride sehr spärlich ausgeschieden werden, und daß die Zufuhr von Salz sogar, statt wie sonst diuretisch zu wirken, die Harnsekretion geradezu hindert[2].

An dieser pathologischen, ödemsteigernden NaCl-Speicherung im Körper ist neben der krankhaft verminderten Kochsalzdurchlässigkeit der Niere auch eine außernierliche Störung in den Körpergeweben, im Blut- und Lymphgefäßapparat beteiligt, in vielen Fällen (bei sog. „Ödembereitschaft") sogar die hauptsächliche oder alleinige Ursache[3]. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei um eine Änderung der Eigenschaften der Blutcapillaren, deren Durchlässigkeit nach außen hin in die Lymphspalten (Transsudation und Filtration) vielleicht gesteigert, zurück in umgekehrter Richtung (Resorption) aber vermindert ist; oder auch um ungenügende endotheliale Aufsaugung der Lymphspaltenflüssigkeit durch die abführenden Lymphgefäße. Jede gesteigerte Zufuhr von Salz und Wasser zum Blut muß sich dann ventilartig in den Lymphspalten fangen und ansammeln, d. h. ein Ödem bilden, welches nur beseitigt werden kann, wenn entweder diese Störungen an Blut-Lymphgefäßen selbst behoben werden, oder aber der Salz- (und damit auch der Wasser-) Spiegel im Blut durch künstliche Erniedrigung des normalen oder gar abnorm hohen Salz-Nierenwehrs mittels geeigneter Diuretica zum Sinken gebracht wird, so daß die Gewebsflüssigkeit mit osmotischem Gefälle nachfließend ebenfalls sinken kann.

Wenn von NaCl-Speicherung die Rede ist, wird meistens an die Zurückhaltung der Chlorionen gedacht; und wo die Niere beispielsweise NaCl und KCl schwer, Na_2SO_4 und KBr aber gleichzeitig leicht durchläßt[4], trifft dies sicher zu. In anderen Fällen jedoch handelt es sich vorwiegend um eine Natronretention, sei es in den Geweben, sei es durch den Nierenapparat[5].

Sekretion durch die Tubulusepithelien.

Außer der im großen und ganzen mit der Wasserabscheidung im Glomerulus physikalisch zusammenhängenden, gewissermaßen passiven Ausscheidung gelöster Harnbestandteile kennt man auch eine Ausscheidung gewisser Stoffe, wie z. B. der Harnsäure, mancher Schwermetallsalze und anderer, die in keiner erkennbaren Beziehung zur Wassermenge des Harns steht und unabhängig von ihr durch die aktive Funktion der Kanälchenepithelien bewirkt wird; als welche sie also einen nicht weiter analysierbaren Sekretionsvorgang darstellt, ebenso wie in anderen echten Drüsen.

[1] *E. Frey, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 532. Vgl. auch *Barcroft* u. *Straub* (Journal of Physiol. 1910, Bd. 41): bei der Na_2SO_4-Diurese wird die NaCl-Ausscheidung im Harn auf ein Minimum zurückgedrängt.

[2] Vgl. *Strauß*, Die chronische Nierenentzündung. Berlin 1902; *Widal* et *Javal*, C. rend. Soc. Biol. 1903; *Grüner*, Jahrb. f. Kinderh. 1906, Bd. 64; *Schlayer, Pflügers* Arch. 1907 (Urannephritis); *Hadinger* u. *Takayasen*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1891; Zusammenstellung in *v. Noordens* Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 1003.

[3] *F. Volhard*, Nierenerkrankungen. Berlin 1918, S. 117; *F. Müller*, Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. 1916, Heft 65.

[4] Vgl. *Zander*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. XII.

[5] Vgl. *H. v. Wyß*, Deutsch. Arch f. klin. Med. 1913, Bd. 111, u. *F. Müller*, l. c. Ältere Angaben und eigene exper. Untersuchungen darüber bei *E. Hauberrisser* u. *F. Schönfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71.

Viele, vielleicht alle krystalloiden Substanzen, die mit dem Harn entleert werden, schlagen beide Wege ein, sowohl den der „Filtration“ wie den der „Sekretion“, jedoch in sehr verschiedenem und nach Umständen auch wechselndem Verhältnis. Während Chloride und Blutzucker ganz oder zum allergrößten Teil im Glomerulus mit dem Wasserstrom filtriert werden, wird dagegen ein großer Anteil der Nitrate, Jodide, Sulfate, Phosphate durch Zellsekretion unabhängig vom Wasserstrom ausgeschieden[1].

Konzentrierung des Glomerulusfiltrats

Der ausfließende Harn ist in der Regel konzentrierter als er ein aus dem Glomerulus physikalisch abgeschiedenes Filtrat sein kann. Die höhere Konzentration ist ohneweiters verständlich, wenn mit der Sekretionstheorie angenommen wird, daß in den Harnkanälchen die festen Bestandteile mit Einschluß des Harnstoffs und der Salze secerniert und dem dünnen Glomerulusfiltrat zugemischt werden; die nach den Bedürfnissen des Organismus und nach dem jeweiligen Zustand der absondernden Zellen qualitativ und quantitativ wechselnde Absonderung wäre die Ursache der wechselnden Zusammensetzung des Harnes. Da indes, wie schon erwähnt worden, die Krystalloide großenteils, namentlich NaCl, im Glomerulus proportional mit dem Wasser entleert werden, ihre physikalische Ausscheidung im Glomerulus durch Filtration oder Transsudation also als feststehend betrachtet werden kann, so wäre, um die Endkonzentration zu erreichen, noch eine zusätzliche Sekretion der Krystalloide auch durch die Kanälchenepithelien anzunehmen. Man könnte für die normal arbeitende Niere auf diese komplizierte Vorstellung verzichten, unter der Annahme, daß in den Kanälchen die Konzentrierung des Harns durch Rückresorption von Wasser bewerkstelligt wird, ähnlich wie die Eindickung des in den oberen Verdauungswegen ergossenen Magen- und Dramsaftes im Dickdarm. Da aber diese Konzentrierung der krystalloiden Harnbestandteile keineswegs immer proportional, entsprechend dem Gehalt des Glomerulusfiltrates, i. e. des Blutwassers, stattfindet, so muß schlechterdings eine selektive Sekretion, bzw. Rückresorption jener Harnbestandteile durch das Epithel der Kanälchen angenommen werden[2]. Bei der unter völliger Verödung der Glomeruli erkrankten Niere läßt sich aber die Ausscheidung von NaCl etc. durch die allein noch funktionstüchtigen Kanälchenepithelien gar nicht bezweifeln[3].

durch Sekretion fester Bestandteile

oder durch Rückresorption von Wasser.

In dem Darmkanal des Menschen werden in 24 Stunden von etwa 4000 cm^3 Sekretwasser gegen 3900 zurückresorbiert; in den Nieren müßten in 24 Stunden, um 30 *g* Harnstoff aus dem Blute, das etwa 0·6‰ enthalten mag, abzusondern, 50 *l* Flüssigkeit in den Glomerulis abfiltriert und davon ca. 48 *l* in den langen Windungen der Harnkanälchen zurückresorbiert werden. Durch die Nieren fließen in 24 Stunden etwa 500—600 *l* Blut, wovon also ein Zehntelvolum als Filtrat abgepreßt würde. Unwahrscheinliches liegt in dieser Vorstellung nicht, im Gegenteil, das erheblich kleinere Lumen des Vas deferens im Vergleich zu dem des Vas afferens beweist, daß ein großer Teil der in den Glomerulus eintretenden Blutplasmaflüssigkeit beseitigt, d. h. also aus ihr Wasser abgesondert wird[4].

---

[1] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410; *Bock*, ibid. 1908, Bd. 58, S. 227; *E. Frey*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 465 u. 512.

[2] Vgl. u. a. *Bock*, *E. Frey*, l. c. und *Pflügers* Arch. 1919, Bd. 177, S. 157.

[3] Vgl. dazu *Groß*, Ziegl. Beitr. 1911, Bd. 51: Verlegung des größten Teiles der Glomerulusschlingen durch Oel-Embolien ohne wesentliche Schädigung der NaCl-Ausscheidung. Und *Heineke* u. *Meyerstein*, Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 90: Chromnephrose; Hemmung der NaCl-Ausscheidung bei degenerierten, Wiedereintritt bei regenerierten Tubulusepithelien.

[4] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 465.

Die Annahme der Wasserresorption in den Markkanälchen wird gestützt durch die Versuche von *Ribbert*[1] und von *H. H. Meyer* u. *Hausmann*[2], zufolge welcher die Kaninchenniere nach Entfernung ihres inneren Markteiles einen abnorm reichlichen, dem Blutwasser entsprechend dünnen Harn entleert; *K. Peter*[3] nimmt — wie schon *Huber* — auf Grund seiner eingehenden histologischen Untersuchungen an, daß der helle, dünne Schleifenteil der Kanälchen für die Resorption hauptsächlich in Betracht kommt, und stützt diese Ansicht u. a. durch die auffällige, fast ausnahmslos geltende Übereinstimmung, nach der bei verschiedenen Tierklassen der Grad der durchschnittlichen Harndichte und die Länge jener Schleifenteile sich der gleichen Reihe nach ordnen: d. h. je länger jene Schleifenstrecke ist, die der Rindenharn zu durchfließen hat, um so dichter kommt der Harn heraus.

Zu dieser anatomisch begründeten Annahme *Peters* stimmt nun in sehr bemerkenswerter Weise eine von *A. Pütter*[4] auf Grund vergleichendanatomischer und physiologischer Daten angestellte Berechnung der beim Menschen von der Flächeneinheit der einzelnen Nierenparenchymteile relativ gelieferten Harnmengen: Glomerulus + 13·90; Tub. cont. + 9·16; Dünne Schleife — 8·35; Dicke Schleife + 12·50; Schaltstück + 4·16; d. h. gerade in dem von *Peter* dafür beanspruchten dünnen Schleifenteil findet negative Absonderung, also Resorption statt. Die Berechnung bestätigt, daß außer in den Knäueln auch in den Kanälchen beträchtliche Flüssigkeitsmengen abgesondert werden müssen.

Selektive Rückresorption fester Harnbestandteile.

Physikalisch-chemisch läßt sich die Wasserresorption in den Kanälchen einstweilen nicht erklären, ebensowenig, wie die selektive Resorption gelöster Bestandteile. Daß nämlich die Tubuli mit dem Wasser auch gelöste Stoffe, insbesondere leicht diffusible Krystalloide zu resorbieren vermögen, ist durch zahlreiche frühere Untersuchungen[5] wahrscheinlich gemacht, durch die Beobachtungen von *Nishi*[6] aber nahezu sicher bewiesen worden.

Der normale Kaninchen- und Hundeharn enthält keinen nachweisbaren Zucker. *Nishi* fand dementsprechend bei normalen Tieren die Marksubstanz der Niere zuckerfrei, dagegen die Rindenschicht stets zuckerhaltig. Wurde durch irgendwelche Maßnahmen Glykosurie herbeigeführt, so fand sich nun auch in der Marksubstanz Zucker. Da der minimale Rest von Blutgehalt der entbluteten Nieren für die Zuckerbestimmung in der Nierensubstanz gar nicht in Betracht kommt, so folgt, daß in der Rinde Zucker abgeschieden wird, daß er aber unter normalen Verhältnissen in der Markschicht wieder verschwindet, also resorbiert wird; nur wenn größere Mengen abgesondert werden und die Resorption nicht zureicht, erscheint der Zucker im Harn[7].

---

[1] *H. Ribbert, Virchows* Arch. 1883, Bd. 93.

[2] *H. H. Meyer,* Marburger Sitzungsber. 1902; vgl. auch *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u Pharm. 1909, Bd. 60, und *Hirokawa, Hofmeisters* Beitr. 1908, Bd. 11.

[3] *Karl Peter,* Unters. üb. Bau und Entwickl. d. Niere, Jena 1909; *G. C. Huber*, The Amer. Journ. of Anat. 1905, 4. Suppl.; vgl. auch *Suzuki,* Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912, S. 28 ff.

[4] *A. Pütter,* Die Flächen des Stoffaustausches etc. in „Die Naturwissenschaften" 1913, Heft 49.

[5] Vgl. *v. Sobieranski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. Bd. 35; *Halsey* u. *Meyer*, Marburger Sitzungsber. Juli 1902; *Cushny*, Journ. of Phys. 1901, Bd. 27; *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45; *Loewi*, ebenda 1902, Bd. 48; *Grünwald*, ebenda 1909, Bd. 60; vgl. auch *T. Sollmann*, Amer. J. of Phys. 1902, Vol. VIII, S. 155. Daselbst Literatur. S. dazu auch *Suzuki*, Zur Morphologie der Nierensekretion, Fischer, Jena 1912, und den Auszug daraus von *Aschoff*, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. April 1912, S. 199 (Sekretion von Farbstoffen durch die Epithelien der T. contorti, unabhängig von der Granulafärbung, sowie durch die Glomeruli, Resorption durch die Schleifen und Schaltstücke).

[6] *Nishi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 329.

[7] Vgl. dazu *Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 157; *v. Konschegg* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 311) konnte mit einer anderen, chemisch eingreifenderen Methode auch im Mark der normalen Kaninchenniere Spuren von Zucker nachweisen, aber prozentisch immer sehr viel weniger als

Zusammenwirken von Filtration, Sekretion und Resorption.

In jedem Fall kann als feststehend angenommen werden, daß im allgemeinen durch die Größe der Abscheidung im Glomerulus die Gesamtquantität des Harns, durch die selektive Sekretion oder Resorption in den Kanälchen aber die jeweilige Zusammensetzung der Harnbestandteile bestimmt wird.

Nach *Volhard*[1] würde die Bereitung eines ganz dünnen, dem Blut gegenüber hypotonischen Harnes allein den Glomerulis zuzuschreiben sein. Seiner Auffassung nach scheiden beide Apparate, der der Glomeruli und der der Kanälchenepithelien, qualitativ die gleichen Bestandteile der jeweiligen Blutwasserlösung aus, jedoch in verschiedener Konzentration, u. zw. besteht dabei die specifische Arbeit der Glomeruli in auswählender Verdünnung, die der Kanälchenepithelien in auswählender Verdichtung jener blutisotonischen Lösung.

Auf den ersten Blick scheint unserer Darstellung die klinische Beobachtung zu widersprechen; nach ihr pflegt die Harnmenge stark vermindert, der Harn dicht zu sein, nicht wenn die Glomeruli merklich erkrankt sind, sondern wenn die Epithelien der Kanälchen entartet oder zerstört sind (bei den „Nephrosen“) und umgekehrt ein reichlicher, mitunter überreichlicher, dünner Harn zu fließen, wenn ein großer oder gar der größte Teil der Glomerulusschlingen verödet ist. Daraus könnte allerdings im Gegensatz zu unserer am gesunden Tier experimentell begründeten Auffassung geschlossen werden, daß den Kanälchenepithelien geradezu der Hauptanteil an der Wasserabscheidung, d. h. an der Gesamtmenge des Harns zuzuschreiben sei.

Frey[2] nimmt auch auf Grund seiner Versuche in der Tat an, daß die Kanälchenepithelien nach Bedarf reines Wasser abzuscheiden vermögen; die Entleerung eines sehr dünnen, hypotonischen Harns nach reichlichem Wassertrinken, bei Diabetes insipidus etc. lassen ebenfalls eine andere Deutung kaum zu.

Die Widersprüche sind bislang nicht restlos zu schlichten; es mag indes bemerkt werden, daß wir über die Veränderung der Blutströmung, ihrer gegensätzlichen Verteilung auf die Glomeruli und auf die Markkanälchen sowie ihre gegenseitige Abhängigkeit unter pathologischen Verhältnissen nicht unterrichtet sind. Passive Hyperämie oder auch nur mäßige Stauung in dem Gebiet der erkrankten Tubuluscapillaren wird eine Störung des Gefälles in den Vasa efferentia, mithin eine Stauung in den Glomeruli bewirken und in ihnen die Wasserabscheidung hochgradig mindern müssen, während der Ausfall eines auch großen Teiles der Glomeruli durch kompensatorisch stärkere Durchblutung des gesunden durch keine Tubuluscapillarstauung behinderten Restes wohl aufgewogen werden kann[3].

Nach *W. Lindemann*[4] nehmen die Glomeruli überhaupt nur insofern an der Harnbildung Teil, als in ihnen das von den gewundenen Kanälchen gelieferte und in die *Bowman*sche Kapsel sich zurückstauende konzentrierte Sekret osmotisch aus dem vorbeiströmenden Blut sich verdünnt und durch die dabei schwellende Flüssigkeitsmasse vorwärts durch die engen Schleifen gedrängt wird. Es ist aber nicht einzusehen, wie die gefüllten Kapseln entleert und zur Aufnahme neuen konzentrierten Tubulusharns von ihrem verdünnten Residualharn befreit werden, da der stauende Widerstand der gefüllten Schleifen nach wie vor fortbesteht; es sei

in der Rinde; *v. Konschegg* betrachtet diesen Zucker als gespeicherten Bestandteil der Nierenepithelien, nicht des Harns. Unsere Schlußfolge wird dadurch nicht wesentlich geändert.

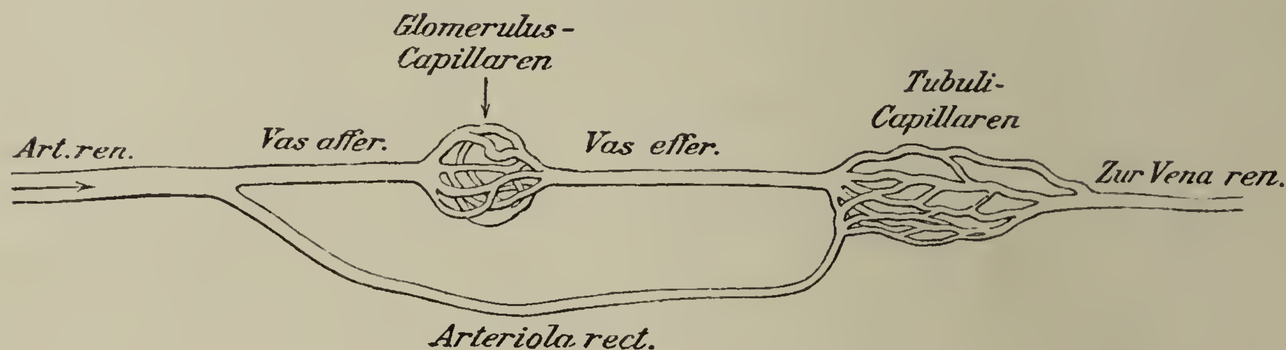
[1] *F. Volhard*, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1918.
[2] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112, und 1911, Bd. 139, S. 435.
[3] Vgl. *Gross* u. *Meyer*, Ziegl. Beitr. 1911, Bd. 51.
[4] *W. Lindemann*, Ergebn. d. Physiol. XIV, 1914.

denn, daß sie absaugend peristaltisch mitarbeiten. Im übrigen trägt die Theorie *Lindemanns* nicht Rechnung den Beziehungen von Blutdruck zur Harnabsonderung (vgl. S. 391) der Resorption im Nierenmark, den Beobachtungen von *J. Barcroft* (Ergebn. d. Physiol. 1908, S. 751) über den Sauerstoffverbrauch der arbeitenden Glomeruli, und denen von *De Bonis* (*Dubois'* Arch. 1906) über Harnsekretion bei toxisch getötetem Tubulusepithel, den Resultaten von *Aschoff-Suzuki* (Verh. d. Path. Ges. 1912). *Suzuki*, Zur Morphologie der Nierensekretion 1912, u. a. m.

Antagonismus der Blutversorgung von Glomerulis und Tubulis.

Übrigens kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die von den Vasa affer. der Art. ren. versorgten Capillarsysteme der Glomeruli und die von den Vasa effer. und den Arteriol. rect. gespeisten Tubulicapillaren zueinander in einem gewissen Antagonismus stehen können; wenn sich

Fig. 59.



die Vasa affer. erweitern, die Vasa effer. und eventuell die Arteriol. rect. sich kontrahieren, so wird der Druck und Strom im Glomerulus stark, in den Tubuluscapillaren relativ schwach sein, und umgekehrt; und je nachdem könnte die „Filtration“ in den Glomeruli oder die „Sekretion“ in den Tubuli vorherrschen (vgl. das Schema Fig. 59).

Daß beide Gefäßsysteme der Niere, wie alle anderen Blutgefäße, vom Nervensystem beherrscht werden, ist selbstverständlich. Genaueres darüber ist uns aber nicht bekannt.

Wir wissen nur, daß bei der Froschniere die von der Aorta gespeisten Glomerulusgefäße von Adrenalin, mithin durch sympathische Erregung, verengt werden, die von der Nierenpfortader gespeisten Tubulusgefäße aber für Adrenalin, d. h. also sympathisch nervöse Erregung ganz unempfindlich sind[1]. Der gleiche Gegensatz besteht auch zwischen den arteriellen und den portalen Gefäßen der Leber des Frosches[2], nicht aber des Warmblüters[3].

Einen Maßstab für die Gesamtdurchströmung der Niere gibt bei ungehindertem Abfluß von Venenblut und Harn die onkometrische Bestimmung ihres Volums; eine Schätzung erlaubt auch die Farbe des Venenbluts, das bei starker Durchströmung hellrot, bei schwächerer dunkel durch die Venenwand schimmert.

Nach *Tigerstedt* fließt bei mäßiger Diurese 80%, bei starker bis zu 140% ihres Gewichtes Blut in 1 Minute durch die Nieren, d. i. bei einem Gewicht von 300 *g* der beiden Nieren des Menschen 345 bis ca. 600 *kg* in 24 Stunden.

Faktoren, die die Diurese beherrschen.

Die im vorstehenden erörterten Faktoren, die für die Diurese bestimmend sind, nämlich

Hydrämie (Quellungsdruck und eventuell osmotischer Druck des Blutes),

---

[1] *Zuckerstein,* Ztschr. f. Biol. 1917, Bd. 67.
[2] *Fröhlich* u. *Pollak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77.
[3] *J. Schmid, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 126.

Blutdruck und Stromgeschwindigkeit in den Nierengefäßen,

Resorption und Sekretion in den Tubuli

lassen sich teils einzeln, soweit sie nicht ohnehin voneinander bedingt sind, teils gemeinsam pharmakologisch beeinflussen.

Zur zeitlich genauen Bestimmung der Diurese beim Tier genügt nicht die Messung spontan entleerter Harnmengen; zu kurz dauernder Beobachtung wird der Harn durch den eingeschobenen Ureterenkatheter oder durch eine eingebundene Blasenkanüle aufgefangen. Für fortlaufende Tagesbeobachtungen muß in angemessenen Zwischenräumen der Harn katheterisiert oder aus einer dauernden, verschließbaren Blasenfistel periodisch entleert und gemessen werden[1].

*Beeinflussung des **Wassergehalts** im **Blute.***

1. Hydrämie ist die selbstverständliche Folge des Genusses von Wasser in Getränken oder wasserreichen Speisen; getrunkenes Wasser verdünnt das Blut (*Buntzen*[2]) und wird im Laufe von 6 bis 7 Stunden im Harn ausgeschieden (*Falck*[3]).

Das getrunkene Leitungswasser nimmt beim Durchgang durch die Leber „harntreibende" Stoffe (NaCl, $\overset{+}{U}$) auf und wird erst dadurch „harnfähig", d. h. ausscheidungsfähig. Denn wenn es dem Blut des großen Kreislaufs durch Einspritzen in die Vena jugul. unmittelbar und rasch zugeführt wird, so geht es nicht durch die Niere hinaus, sondern wird von den quellbaren Körpergeweben sofort angesaugt und lange festgehalten; ebenso nach subcutaner Injektion. Wird das Wasser dagegen durch eine Mesenterialvene der Leber zugeführt, so wirkt es ebenso diuretisch wie getrunkenes Wasser. Ein geringer Salzzusatz (0·4%) aber genügt, um das Wasser auch nach subcutaner oder intravenöser Injektion „frei" zu halten und ihm den Abfluß durch die Niere zu ermöglichen[4]. Der Grund ist, daß der osmotische Druck des zugesetzten Salzes dem Wasser ansaugenden und haltenden Quellungsdruck der Gewebskolloide entgegen wirkt (vgl. S. 391).

Kohlensäurehaltiges Wasser wird schneller resorbiert (s. S. 191) und demgemäß auch schneller entleert[5]. Nach solcher Trinkwasserdiurese bleibt der Wasserbestand des Körpers der gleiche wie vorher; sie bewirkt also nur eine Durchspülung (Auswaschung) des Körpers und eine Verdünnung des Harns. Das erstere kann bei chronischen Vergiftungen und Stoffwechselanomalien, das andere bei Erkrankungen in den Harnwegen (Pyelonephritis, Cystitis, Uratkonkretionen) von Nutzen sein.

Natürlich kann der gleiche Zweck, wenn nötig, auch durch subcutane oder intravenöse Injektion isotonischer Salzlösung erreicht werden.

Soll dem Organismus dagegen durch Diurese Wasser entzogen werden, so muß die erforderliche Hydrämie, d. i. Herabsetzung des Quellungsdruckes im Blut auf Kosten des Gewebswassers zu stande kommen. Es genügt dazu schon ein reichliches Übertreten von Lymphplasma ins Blut, da jenes etwa dreimal weniger Eiweißstoffe enthält als das Blutplasma; ein solcher Übertritt findet z. B. statt nach ausgiebigen Aderlässen, und diese wirken denn auch diuretisch (*Leube, Bauer, Geelmuyden, Laache*[6]).

[1] Anlegung einer dauernden Blasenfistel: *Schwarz* und *Wiechowski*, Zentralbl. f. Physiol. 1914, Bd. 28.

[2] *Buntzen*, Om Ernäringen etc. Kopenhagen 1879.

[3] *Falck*, Ztschr. f. Biol. 1872, Bd. 8.

[4] *E. Frey*, *Pflügers* Arch. 1907, 120; *W. Ginsberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd 69; *Masakadzu Hashimoto*, ebenda 1914, Bd. 76.

[5] *Quincke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7.

[6] *Leube* in *Pentzolds* Hdb., Bd. 7, S. 250; *Bauer*, Ztschr. f. Biol. 1872, Bd. 8; *Geelmuyden*, *Dubois'* Arch. 1892; *Laache*, Die Anämie. 1897; Liter. bei *Strubell*, Der Aderlaß. Berlin 1905.

Der wahrscheinlich hydrostatisch bedingte[1] Ein- und Austritt der die Blutcapillaren umhüllenden Transsudatflüssigkeit durch die interendothelialen Stomata der Blutcapillaren, entsprechend der jeweiligen Druckdifferenz zwischen Capillarblut und Gewebsflüssigkeit, ist wohl zu unterscheiden von dem chemisch und osmotisch bestimmten, durch die sekretorische und resorptive Tätigkeit der Capillarendothelien bewirkten Austausch von gelösten Stoffen (vgl. S. 496).

Hydrämie durch Salze. Ein anderes Mittel zur Erzeugung von Hydrämie bietet die Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut durch Stoffe, die gar nicht oder nur langsam die Gewebsmembranen durchdringen, aus den Geweben daher Wasser in Lymphe und Blut hineinziehen. Selbstverständliche Bedingung aber ist, daß diese Stoffe die Glomerulusmembran leicht passieren, der „Filtration" daselbst also keinen osmotischen Widerstand entgegensetzen; *Resorptionsbehinderung in den Tubulis.* gelangen sie dann mit dem Blutwasser in die Tubuli, so werden sie hier, eine physiologische Rückresorption von Wasser vorausgesetzt, die Resorption osmotisch behindern, gewissermaßen Tubulusdiarrhöe bewirken und so die Harnmenge vermehren. Die „diuretische Salzwirkung" wäre danach zunächst doppelter Art, erstlich extrarenal Hydrämie und zweitens intrarenal „Diarrhöe in den Tubulis". Endlich kommt auch noch ein drittes *Wirkung der Salze auf den Quellungsdruck.* Moment in Betracht, die Entquellung des Blutplasmas durch Salze: sie entziehen den Blutkolloiden Wasser und machen es leichter filtrierbar, indem sie es von dem Quellungsdruck befreien, der sich der Filtration entgegensetzt[2]. Intravenös injizierte Kolloide, wie Gummi arabicum oder Gelatine (0·6—1·0 *g* pro Kilo Tier), hemmen die Diurese; Injektion von Chlornatrium bewirkt dann durch Entquellung der Kolloide reichliche Harnabsonderung[3]. Auch die Durchströmung der Nierengefäße wird nach *T. Sollmann* durch Salzzusatz zum Blut erleichtert, indem das Nierengewebe selbst unter Wasserverlust schrumpft und so die Lumina seiner Blutgefäße weiter werden[4].

Die Annahme einer „Sekretionserregung" der Kanälchenepithelien durch Salze und Harnstoff läßt sich weder beweisen noch widerlegen. Die von *W. v. Sobieranski* und *G. Modrakowski*[5] gegebenen Bilder der Tubuli cont. des Kaninchens unter Salz- und Harnstoffdiurese lassen als wesentlichen Unterschied gegenüber der Ruhe eine erhebliche Abflachung und Schrumpfung der Epithelien, Verdichtung und Aneinanderreihung der Granula, Auftreten eines deutlichen Bürstensaumes und Erweiterung der Lumina erkennen. Die Autoren deuten diese Erscheinungen wohl mit Recht als Folgen von Entquellung.

Der Effekt der Salze wird sich cet. parib. nach dem „endosmotischen Äquivalent" oder, anders ausgedrückt, nach ihrem Diffusionsvermögen richten. In der Tat ist die unmittelbare diuretische Wirkung ins Blut gebrachter Lösungen von dem schwer diffusiblen Na_2SO_4 oder

[1] *v. Limbeck,* Grundriß der klin. Path. d. Blutes; *Magnus,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 213.

[2] Vgl. die Versuche von *Hoppe-Seyler, Virchows* Arch. 1856, Bd. 9, S. 260, und *Runeberg,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1884, Bd. 35, S. 266.

[3] *Pugliese,* Ztschr. f. Biol. 1910, Bd. 54; *F. T. Knowlton,* The Journ. of Physiol. 1911, Bd. 43, S. 219: Gelatine und Gummi hemmen, Stärke nicht. — Vgl. über die entquellende Wirkung der Neutralsalze auf Eiweiß auch *R. d. Lillie,* Amer. Journ. of Physiol. XX., 1907, Nr. 1; *E. Přibram,* Kolloidchemische Beihefte 1910. Bd. II, Heft 1 u. 2, und *Handowsky,* Fortschr. in der Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden 1911.

[4] *Sollmann,* Amer. Journ. of Physiol., IX. 1903, S. 454.

[5] *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 98, S. 135 u. 217. Vgl. dazu auch *C. Hirsch,* Anatom. Hefte 1910, Heft 123/124 (normale und vergiftete Nieren), und *Suzuki,* Die Morphologie der Nierensekretion 1912, S. 144 ff.

$NaHCO_3$ erheblich größer als das gleiche Volum einer isosmotischen Lösung des viel leichter in die Zellmembranen eindringenden NaCl oder $NaNO_3$ (*Halsey, Magnus, Cushny, Münzer* etc.).

Ungleiche diuretische Wirkung der Salze.

Dabei zeigt sich, wie hiernach ebenfalls zu erwarten, daß von den injizierten Salzmengen das schwerer diffundierbare Glaubersalz zu einem größeren Bruchteil und schneller durch den Harn nach außen entleert wird, daß es „harnfähiger" ist als das Kochsalz; das will sagen, auf dem langen Wege durch die Harnkanälchen werden die durchfließenden Salzlösungen in ungleichem Verhältnis, die Na_2SO_4-Lösung weniger, die NaCl-Lösung mehr, wieder aufgesogen, um von neuem in der Blutbahn zu circulieren. Die Glaubersalzdiurese läuft daher intensiver, schneller ab als die Kochsalzdiurese[1] (*Magnus*[2]).

Praktische Anwendung.

Für den praktischen Gebrauch können aber hier nur im Darm verhältnismäßig leicht resorbierbare Stoffe, von Salzen also nach dem früher Gesagten nur die leichter diffusiblen, nämlich Chlornatrium (10—20 *g*), Kalium nitricum und Kalium aceticum (15—30 *g*) etc., verwendet werden. Von diesen wandelt sich das Acetat nach seiner Resorption im Organismus innerhalb der Blutbahn in das schwer diffusible, nun also diuretisch wirksamere Carbonat um; daraus mag sich seine bekannte Bevorzugung als Diureticum erklären.

Mitunter kontraindiziert.

Es muß aber noch einmal hervorgehoben werden, daß beim kranken Menschen die Zufuhr von Kochsalz die Harnsekretion in vielen Fällen nicht vermehrt, sondern sogar vermindert. Um das Blut körperisotonisch, d. h. vor allem bei seinem normalen NaCl-Gehalt annähernd zu erhalten, stehen zwei Regelungen zur Verfügung: Die Niere, die NaCl nach Bedarf entläßt oder zurückhält, und die Gewebsflüssigkeit in den Lymphräumen nebst den Lymphcapillaren. Bei einem Überschuß im Körper an NaCl wie auch an Zucker etc. wächst ihr Gehalt im Blut nicht beliebig an, sondern er wird aus den Blutcapillaren vom Gewebe sofort aufgenommen und zurückgehalten[3] und nur in dem Maße an das Blut wieder abgegeben, als die Nierenschleuse daraus überfließen läßt[4]. Diese geregelte Wiederabgabe an das Blut kann unmittelbar durch Resorption in die umspülten Blutcapillaren, mittelbar durch Resorption in die Lymphcapillaren und Weiterleitung durch die Lymphgefäße zum Venenkreislauf bewirkt werden[5].

Wenn die Niere für NaCl schwer durchlässig geworden, oder wenn der Rückstrom von NaCl aus der Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn wegen Erkrankung der Blut- und Lymphcapillaren behindert ist, oder wenn beides zusammentrifft, so kann die Zufuhr von NaCl

[1] Schon *Ludwig* (Lehrb. Bd. 2, S. 428) hat in diesem Sinne die Tatsache betont, daß die Phosphate in ihrem Verhältnis zu den Chloriden viel reichlicher im Harn als im Blut sich finden.

[2] Vgl. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 23 u. 25.

[3] Vgl. z. B. Versuche von *Nowaczek* (*Lindemann*, Ergeb. d. Physiol. 1914, Bd. 14, S. 629) und die älteren wichtigen Versuche von *Magnus*, *Wahlgren*, *Padtberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909/10, Bd. 61 u. 63.

[4] Vgl. *Heffter* u. *Siebeck*, NaCl-Ausscheidung, D. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 114; *Haake* u. *Spiro*, *Hofmeisters* Beitr. 1902, Bd. 2; ferner *O. Schwarz* u. *Pulay*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1914, Bd. 16 u. 17.

[5] *Fr. Müller* (Verh. d. D. Path. Ges. Meran 1905) hat diesen regelnden Blut- und Lymphcapillarenapparat als Kompensationseinrichtung, *F. Volhard* (Nierenkrankheiten, 1918) sehr treffend als „Vorniere" bezeichnet.

die Diurese nicht begünstigen: soweit sein Spiegel im Blut steigt, hindert es osmotisch die Wasserabscheidung durch die kochsalzdichten Glomeruli, soweit es aber in der Gewebsmasse zurückgehalten wird, hält es dort ebenfalls osmotisch Wasser zurück und verstärkt die Ödeme. Auch scheint das Kochsalz die Störung der krankhaft geschädigten Capillaren selbst noch zu steigern[1]. In diesen Fällen wird die Diurese zunächst ermöglicht werden durch die Verminderung des osmotischen Partialdruckes des Salzes, sowohl im Blut als besonders in der Gewebsflüssigkeit, also durch Zuführung kochsalzarmer Kost[2]. Der Zweck wird aber auch durch salzartig wirkende Stoffe erreicht werden können, für die die Glomerulusmembran und die Blut- und Lymphcapillaren durchlässig geblieben sind, z. B. durch Harnstoff, von dem 10 *g* annähernd 5 *g* NaCl oder 8 *g* Kaliumacetat isosmotisch sind. Es wären danach mindestens 20—40 *g* Harnstoff im Tag zu geben[3]. Harnstoff wird zwar von den Darmepithelien leicht durchgelassen, dringt auch rasch in Blutkörperchen ein, sehr schwer dagegen in Muskelzellen (*Gryns, Overton*[4]) und durch die Epithelmembran der Harnwege und wirkt daher in der Blutbahn wie in den Tubulis stark wasseranziehend; solcher elektiven Semipermeabilität begegnen wir im Organismus vielfach, ohne sie chemisch analysieren zu können.

Harnstoff als Diureticum.

Zucker als Diureticum.

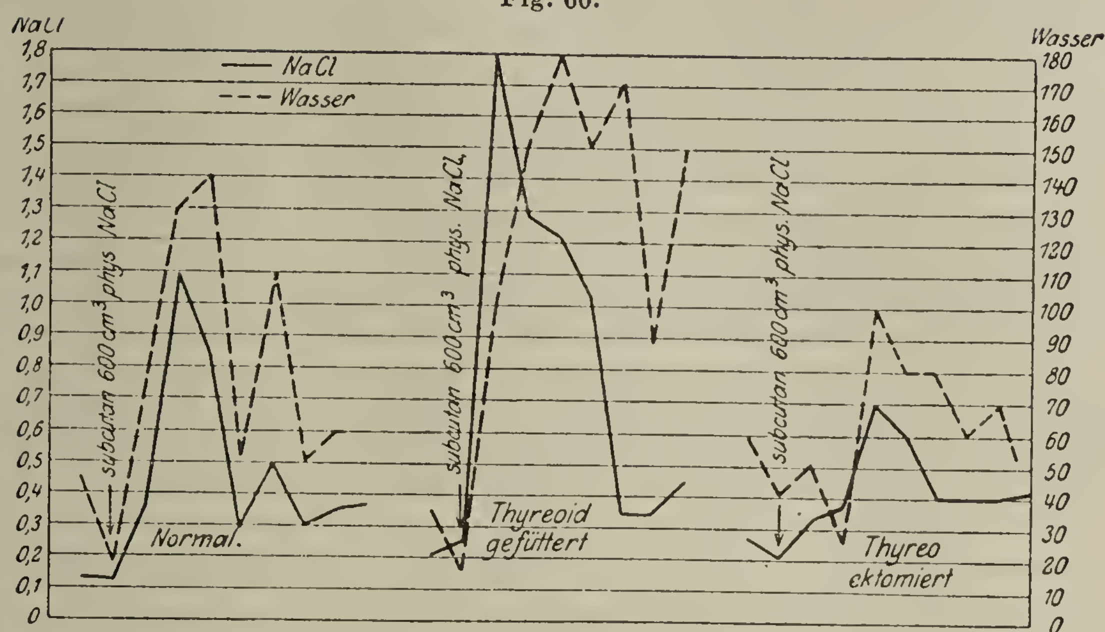
Auch Traubenzucker und noch mehr der schwer diffusible Milchzucker, zu 100—200 *g* in möglichst wenig Wasser genossen, sollen Diurese und Aufsaugung von Ödemen bewirken (*Meilach*[5]). Ins Blut übergegangen, rufen sie — vermutlich osmotisch — vorübergehend Hydrämie hervor; treten sie, wie beim Diabetes mellitus, in den Harn über, so müssen sie auch wie die Salze in den Tubulis resorptionshindernd und diarrhoisch wirken.

Einfluß der Schilddrüse.

Auf den Austausch von Flüssigkeit zwischen Blutcapillaren und umfließender Gewebsflüssigkeit hat entscheidenden Einfluß auch ein in der Schilddrüse enthaltener und von ihr als ein Hormon abgesonderter Stoff. Eine unter die Haut gespritzte physiologische NaCl-Lösung wird beim normalen Hund in mehreren Stunden resorbiert und führt im Laufe von 24 Stunden zu einer entsprechenden Salz- und Wasserdiurese. Ist das Tier vorher einige Zeit mit Schilddrüse gefüttert, so wird beides, Resorption und Ausscheidung durch die Niere erheblich beschleunigt, d. h. für die 24stündige Periode absolut gesteigert; ist dagegen dem Tier vorher die Schilddrüse entfernt worden, so bleibt die Kochsalzlösung lange Zeit unter der Haut wie ein Beutel liegen, und die Salz- und Wasserdiurese fällt viel kleiner aus als im Normalversuch[6]. Die folgende, der *Eppinger*schen Arbeit entnommene Tafel gibt hiervon ein deutliches Bild (vgl. Fig. 60).

[1] Vgl. *Strauß,* Die Nephritiden 1917, S. 195; daselbst Literatur. *Heineke* u. *Meyerstein,* D. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 90.
[2] Vgl. *Nils Finsens* Krankheit, Therap. d. Gegenw. Juli 1905; vgl. *Strauß,* Die Nephritiden 1917 und Praktische Winke für die chlorarme Ernährung 1914.
[3] Vgl. *Klemperer,* Berliner klin. Woch. 1896; *Volhard,* l. c. S. 130.
[4] *Gryns, Pflügers* Arch. 1896, Bd. 63; *Overton,* Z. f. physikal. Ch. 1897, Bd. 22, S. 189.
[5] *Meilach,* Thèse de Paris 1889.
[6] Diese und die anschließenden Versuche nach *H. Eppinger,* Zur Pathologie u. Therapie des menschlichen Ödems 1917.

Fig. 60.



NaCl- und Wasserausscheidung nach subcutaner Injektion beim Hunde.

Die gleichen Unterschiede in der Resorption von Gewebsflüssigkeit ins Blut und Ausscheidung durch die Niere haben sich auch beim Menschen mit normaler, mit mangelhaft tätiger (bei myxödematösen Kranken) und mit übertätiger (bei Basedowkranken) Schilddrüse nachweisen lassen. Es ist nicht sicher entschieden, ob diese bedeutende Wirkung des Schilddrüsenhormons allein auf einer unmittelbaren Beeinflussung der Capillarendothelien beruht, d. h. einer Steigerung ihrer physikalischen und resorbierenden Durchlässigkeit — entgegengesetzt also dem resorptionshemmenden Adrenalin, vgl. S. 561, — oder zugleich auch in einer mittelbaren qualitativen Änderung der Gewebsflüssigkeit: bei ungenügender Mitwirkung oder Lieferung des katabolisch fördernden (s. S. 450) Schilddrüsenhormons wird das zwischen Gewebszellen und Blutcapillaren sickernde Transsudat reicher an unabgebautem, d. h. kolloidem Eiweiß bleiben und sowohl NaCl wie Wasser zurückhalten — ähnlich wie eine subcutan injizierte gelatinehaltige Salzlösung im Unterhautzellgewebe lange liegen bleibt[1]. Zufuhr von Schilddrüsenmasse wird dann die katabolische Aufspaltung und Beseitigung dieser Transsudatkolloide durch die Gewebszellen anregen und das salzhaltige Transsudatwasser zur Rückresorption und Filtration in die Blutcapillaren frei machen. So würde es sich erklären, daß unter Umständen auch bei Ödemen mit pathologischem Austritt von stark eiweißhaltigem Transsudat aus den allgemein erkrankten Blutcapillaren, einer „Albuminurie ins Gewebe“ (*Eppinger*), d. i. in die „Vorniere“ (nach *Volhards* Bezeichnung), z. B. bei ödematösen Nephritiden, die Schilddrüsendarreichung durch beschleunigten Abbau des Transsudateiweißes den Abfluß des Ödemwassers ins Blut ermöglicht und damit eine hydrämische Diurese hervorruft, wo alle sonstigen „Diuretica“ nahezu oder ganz wirkungslos bleiben müssen.

Kalomel als Diureticum.

Hydrämie wird auch durch die Quecksilberpräparate, insbesondere durch Kalomel erzeugt. Es wirkt (in Gaben von 0·2 *g* mehrmals täglich) namentlich dann kräftig diuretisch, wenn in den Geweben größere Mengen von Ödemflüssigkeit aufgespeichert sind und man durch Opium die Diarrhöe im Darm verhindert.

[1] *Eppinger*, l. c. S. 175.

Mechanismus der Kalomeldiurese.

Wie *Fleckseder*[1] gefunden hat, kommt die Kalomelhydrämie indirekt zu stande mittels vermehrter Ansammlung von Darmsekret, welches wegen der durch das Kalomel teilweise gelähmten Dünndarmresorption, insbesondere der ganz aufgehobenen Resorption in die Lymphbahnen des Darms und gleichzeitig lebhaft gesteigerten Dünndarmperistaltik in großer Menge in den Dickdarm gelangt: werden die hierhergetriebenen Flüssigkeitsmassen nicht rasch diarrhoisch entleert — insbesondere durch Opiumwirkung zurückgehalten — so werden sie von der Dickdarmschleimhaut resorbiert und verdünnen nun das Blut, welches mittlerweile seinen früheren Wassergehalt, der durch die Drüsensekretionen vermindert worden war, aus den ödematösen Geweben rasch wiedererlangt hat, u. zw. um so leichter, als die von den Darmzuflüssen entlasteten Lymphwege unter erhöhtem Druckgefälle von der Peripherie gegen den Ductus thor. die hydropische Gewebsflüssigkeit absaugen und dem Blut zuführen; das jetzt hydrämisch gewordene Blut entledigt sich dann des Wassers durch die Nieren. Kalomeldiarrhöe und Kalomeldiurese sind also vikariierend.

Mit der die Nierenepithelien schwer schädigenden Wirkung löslicher Quecksilberverbindungen (Sublimat) scheint die diuretische Wirkung in keinem Zusammenhange zu stehen; sie bildet aber einen Grund gegen die Anwendung auch des Kalomels bei schon bestehenden Reizzuständen der Niere.

Beeinflussung der ***Nierendurchblutung*** *durch Stauung*

2. Die Stromgeschwindigkeit und der Blutdruck in den Nierengefäßen hängen ab einerseits von den Stromwiderständen in ihnen, anderseits von der Leistung des Herzens und dem Druck im allgemeinen arteriellen System. Im Schlaf ist der Puls verlangsamt und der arterielle Blutdruck erniedrigt, die Diurese dementsprechend vermindert[2].

Die Stromwiderstände in der Niere können in dem erschwerten Abfluß aus den Nierenvenen bestehen, z. B. bei kardialer Stauung; Verbesserung der Herztätigkeit beseitigt dann die Oligurie (vgl. S. 334). Auch durch Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle kann der Abfluß der Nierenvenen mechanisch behindert sein; wird die Flüssigkeit dann durch Punktion entleert, so stellt sich auch alsbald die vorher stockende Harnsekretion wieder ein. Auch wenn auf anderem Wege, z. B. durch starke Wasserableitung auf den Darm durch Magnesia, oder durch Drastica oder durch Wasserentziehung mittels starker Schweißsekretion, die Flüssigkeit im Abdomen vermindert und der Druck auf die Vena cava aufgehoben wird, tritt in der Regel verbesserte Diurese ein. In diesem indirekten Sinne können also unter pathologischen Umständen Abführmittel und schweißtreibende Mittel (Pilocarpin) die Harnabsonderung vermehren, statt sie wie in der Norm zu verringern.

durch Gefäßkrämpfe in der Niere.

Stromwiderstände in der Niere können ferner durch einen mehr oder weniger starken Contractionszustand in den Arteriolen und Capillaren des Nierenparenchyms bedingt sein.

Über die Schwankungen des Contractionszustandes der Nierengefäße selbst sind wir nur wenig unterrichtet. Sensible Reize, namentlich von den Harnwegen her, rufen nicht selten reflektorisch langdauernde Anurie hervor, die wahrscheinlich auf einem Krampf in einem Teil des Nierengefäßapparates beruht; ob in den Glomerulusgefäßen oder den Vasa efferentia oder Capillaren, weiß man nicht. Auch in manchen Formen der akuten Nephritis mit spärlicher Harn-

[1] Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67.
[2] *Quincke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7, S. 115.

absonderung ist möglicherweise ein abnormer Contractionszustand von einzelnen Nierengefäßgebieten mit im Spiele. Endlich wäre auch daran zu denken, daß die Harnkanälchen in ihrer Weite wechseln mögen und unter Umständen dem Harndurchfluß einen großen Widerstand entgegensetzen, zumal ihre Membrana propria reichlich mit Nerven versorgt ist (*Disse*[1]).

Auch Peristaltik und Tonus der Ureteren können nicht ohne Einfluß auf die Harnentleerung sein; die vorübergehend hemmende Wirkung des Atropins, die mitunter sekundär treibende des Pilocarpins beruht wahrscheinlich auf Beeinflussung der Ureteren[2].

Im groben läßt sich die Durchströmungsgröße der Niere und mittelbar die Höhe der Strömungswiderstände in ihr bei unbehindertem Venen- und Harnabfluß aus dem onkometrisch meßbaren Nierenvolum bestimmen; über die Blutverteilung in der Niere gibt dies aber keinen näheren Aufschluß. Auch kann, ohne daß das Nierenvolum zunimmt, die Gefäßweite und damit der Blutdurchfluß wachsen, d. h. also auf Kosten der anderen komprimierbaren Teile der Niere, z. B. der Kanälchen oder durch Entquellung der Capillarendothelien[3], so daß nicht unter allen Umständen aus den Volumschwankungen der Niere auf ihre Durchströmung geschlossen werden kann (*Loewi*[4]).

Anurie durch Gefäßkrampf

Reflektorisch werden die Nierengefäße zur Contraction gebracht durch sensible Reize, insbesondere Kälteeinwirkung auf die Haut (*Wertheimer*[5]). Umgekehrt bewirken warme Bäder eine Erweiterung der Nierengefäße und somit Steigerung der Diurese[6]. Mittel, welche wie Strychnin den Reflextonus der Gefäßnervencentren allgemein steigern, bewirken ebenfalls starke Contraction der Nierengefäße. Doch hält erfahrungsmäßig diese central bedingte Vasoconstriction in der Niere nicht lange an, viel weniger lange als die Constriction der Darmgefäße, so daß nach kurzer Zeit die Nierengefäße sich wieder erweitern; das aus den anderen noch gespannten Gefäßgebieten dringende Blut strömt dann um so reichlicher hindurch und veranlaßt eine kräftige Diurese; bekannt ist der Harndrang nach einem kalten Bade oder noch während desselben. Ähnlich scheint es sich auch mit der peripher angreifenden Adrenalinwirkung auf die Nierengefäße zu verhalten.

Selbstverständlich werden die Nierengefäße — sei es die Glomerulusarterien und Knäuel, sei es die Tubulusarterien, oder alle zugleich — auch durch viele andere chemische Einwirkungen in einen vorübergehenden anurischen Krampf versetzt werden können, wie z. B. schon allein durch plötzlich einsetzende Hypotonie des Blutes bei raschem Einlauf von Wasser in die Venen[7].

Erweiterung der Nierengefäße

Eine unmittelbare Erweiterung der Nierengefäße aber wird durch chemische Einflüsse sehr verschiedener Art herbeigeführt.

---

[1] *Disse*, Marburger Sitzungsberichte 1898; *Smirnow*, Anatom. Anz. 1901, Nr. 19.
[2] *Cow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 393.
[3] Vgl. *Sollmann*, Amer. Journ. Physiol. 1903, IX, S. 454.
[4] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.
[5] *Wertheimer*, Arch. de Physiol. 1893.
[6] Vgl. *Strasser* u. *Blumenkranz*, Mediz. Klinik 1907, Beiheft Nr. 6; *Strasser* u. *Wolf*, Bl. f. klin. Hydrother. 1903, Nr. 10.
[7] Vgl. *Frey*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 120, S. 117.

Jede Art von Hydrämie bewirkt eine Erweiterung der Nierengefäße, also mittelbar wirken so auch alle Hydrämie erzeugenden Agenzien.

Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei eintretender Hydrämie, gleichgiltig, wie sie entstanden, stets das Nierenvolum wächst, die Gesamtblutdurchströmung zunimmt, u. zw. auch, wenn die Nierengefäße dem Einfluß des centralen Nervensystems durch Ausrottung ihrer Nerven entzogen worden sind; so daß also allem Anschein nach der Wasserreichtum oder, was dasselbe sagt, der Quellungsdruck des Blutes unmittelbar die Nierengefäßweite und damit die Nierendurchblutung in zweckmäßiger Weise beeinflußt (*Loewi*).

durch harnfähige Stoffe

Unmittelbar erweitern fast alle die Niere passierenden Substanzen die Nierengefäße (*Abeles, Grützner*[1]).

Die Niere ist für die meisten den Körper durchlaufenden Stoffe das Ausscheidungsorgan. Ebenso nun, wie der Darm auf viele dem Körper schädliche Substanzen behufs ihrer energischen Entfernung mit Hyperämie der Schleimhaut, verminderter Resorption, verstärkter Peristaltik und auf heftigere Reize auch mit Ausscheidung reichlichen Transsudats reagiert, so scheint auch die Niere durch nahezu alle körperfremden Stoffe, die sie auszuscheiden hat, zu aktiver Gefäßerweiterung und zu vermehrter Flüssigkeitsausscheidung veranlaßt zu werden. Viele von solchen Stoffen rufen schon in minimalen Mengen degenerative Veränderungen in der Niere hervor und sind daher trotz ihrer anfänglich kräftig diuretischen Wirkung ohne praktischen Wert oder sogar geradezu schädlich; so z. B. das Cantharidin, das früher zur Behandlung von Wassersucht in Gebrauch stand.

bei gleichzeitiger Nierenreizung

oder ohne solche.

Andere Stoffe haben diese degenerativen Wirkungen nur, wenn sie in größeren Mengen oder Konzentrationen in die Niere gelangen, sind aber sonst unschädlich und als schwache Nierenreizmittel verwendbar. Dahin gehören viele, vielleicht sogar alle sog. ätherischen Öle; sie sind in sehr kleiner Menge in zahlreichen Drogen enthalten und mögen wohl den diuretischen Effekt bedingen, der manchen von ihnen zugeschrieben wird (Species diureticae).

Die Species diureticae enthalten Fruct. Juniperi von Juniperus comm., Wacholder; Rad. Ononidis von Ononis spinosa, Hauhechel; Rad. Levistici von Levisticum offic., Liebstöckel; Rad. Liquiritiae von Glykyrrhiza glabra, Süßholz. Nicht offizinell, aber oft gebraucht: Equisetum arvense, Schachtelhalm; Fol. Betulae alb., Birkenblätter; Flor. Fabae vulg., Bohnenblüthen; Herb. Viol. tricolor., Stiefmütterchen.

Extrakte von Juniperusfrüchten und von Ononis sind nach *Cows* Versuchen[2] am Hunde wirksamer als von Equisetum arv. und von Petroselinum; subcutan oder intravenös sind sie aber sämtlich nahezu ohne diuretische Wirkung.

Einzelnen der oben besprochenen, Hydrämie erzeugenden Substanzen, wie namentlich dem Harnstoff, vielleicht auch dem Salpeter, scheint ebenfalls eine solche unmittelbar gefäßerweiternde und strombeschleunigende Wirkung in der Niere zuzukommen.

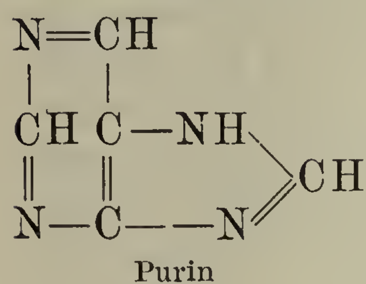
Auch die durch die Nieren zur Ausscheidung gelangenden Narkotica, Alkohol, Amylenhydrat, Paraldehyd etc. dürften sich in gleicher Art geltend machen (*Mori*[3]); bei ihnen kann aber auch noch gelegentlich ihre specifisch-narkotische, d. h. reflexschwächende Wirkung von Bedeutung sein, namentlich wenn es sich um Reflexanurien handelt.

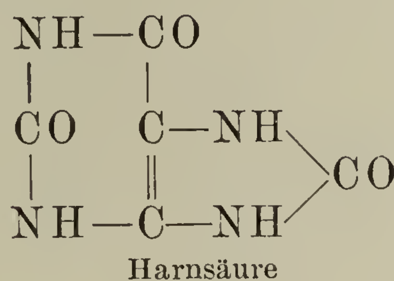
---

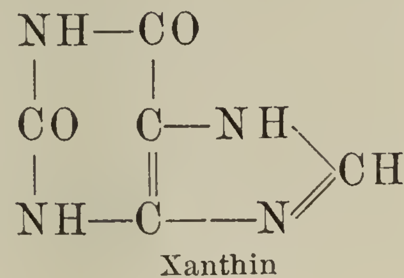
[1] *Abeles*, Wien. Sitz.-Ber. 1883, Bd. 87; *Grützner*, *Pflügers* Arch. 1875, Bd. 11.
[2] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 393.
[3] *Mori*, Arch. f. Hygiene 1888, Bd. 7, S. 354.

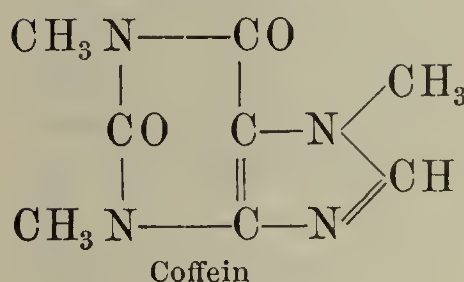
In ganz eigenartiger und elektiver Weise aber werden die Nierengefäße erweitert durch die der Puringruppe zugehörigen Substanzen, das Coffein, das Theobromin und ihre Verwandten. *Specifische Gefäßerweiterung durch Purinsubstanzen.*

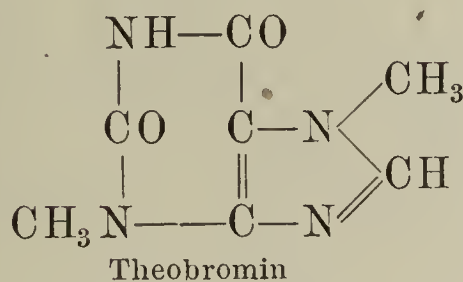
Das Coffein oder Thein, Trimethylxanthin, findet sich in den Kaffeebohnen bis 2%, in Teeblättern bis 4%, der Colanuß bis 2%, in der Guarana bis zu 5%, in dem Paraguaytee und in anderen Pflanzen[1] mehr. Es bildet seidenglänzende Nadeln, die sich in siedendem Wasser leicht, bei 15° aber erst in 80 Teilen Wasser lösen. Seiner Zusammensetzung nach ist es nahe verwandt mit dem Theobromin und dem damit isomeren Theophyllin sowie mit dem Xanthin und der Harnsäure: alle diese Körper sind Substitutionsprodukte des als Purin bezeichneten Kerns $C_5H_4N_4$ *Coffein und Theobromin.*

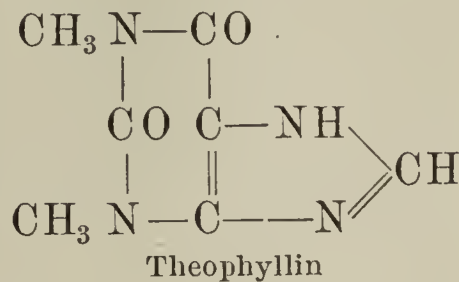

Purin


Harnsäure


Xanthin


Coffein


Theobromin


Theophyllin

Das Xanthin ist ein Dioxypurin, die Harnsäure ein Trioxypurin, Coffein ein Trimethylxanthin, Theobromin und Theophyllin isomere Dimethylxanthine. Synthetisch hat man noch eine ganze Reihe anderer nahe verwandter Körper darstellen können.

Die diuretische Wirkung des Kaffees, Tees und des Coffeins ist lange bekannt und auch therapeutisch verwertet worden (*Bouchardat*, *Koschlako*[2]). Über die Art der Wirkungen gingen die Meinungen lange Zeit auseinander. Einzelne Autoren, wie zuletzt noch *Riegel* 1884, sahen darin eine indirekte, der Digitalis entsprechende Wirkung, während andere, wie *Curschmann* 1885, *Bronner* 1886 u. a., auf Grund klinischer Beobachtung die Coffeindiurese für unabhängig von einer Herz- und Gefäßwirkung erklärten und als Folge einer specifischen Nierenreizung betrachteten.

Daß das Coffein den Kreislauf wesentlich beeinflußt, haben wir schon erfahren. Doch ist diese Wirkung von der der Digitalis völlig verschieden. Sie setzt sich, was hier kurz wiederholt werden mag, aus folgenden Faktoren zusammen: ***Coffein.*** *Kreislaufswirkung.*

1. Erregung des Vasomotorencentrums: Constriction der Arteriolen und als Folge unter Umständen Erhöhung des Blutdrucks.

2. Beeinflussung des Herzens, u. zw. in vierfacher Weise: *a)* Erregung des herzhemmenden Vaguscentrums: Pulsverlangsamung. *b)* Erregung der peripheren beschleunigenden Herzganglien: Pulsbeschleunigung; je nach Umständen und Individualität überwiegt die eine oder

[1] Über die Chemie der coffeinführenden Pflanzen vgl. *Goris* u. *Fluteaux*, Bull. scienc. pharmac. 1910, Bd. 17, S. 599.

[2] *Bouchardat*, 1859, *Koschlako*, *Virchows* Arch. 1864, Bd. 31.

die andere Wirkung. *c)* Veränderung des Herzmuskels, dessen diastolische Fähigkeit ab-, und dessen systolische Energie zunimmt: als Folge in der Regel Verkleinerung des Schlagvolumens und Verminderung des Blutdrucks. *d)* Erweiterung der Coronargefäße.

Überwiegt die Gefäßcontraction, so wird das Resultat Steigen des Blutdrucks über die Norm sein; sind die vasoconstrictorischen Centren aber wenig erregbar oder durch pharmakologische Agenzien, wie Alkohol, paralysiert, so wird Coffein den Blutdruck in der Regel zum Sinken bringen. In keinem Falle aber ist von dieser Seite der Coffeinwirkung eine Verstärkung der Nierencirculation und davon abhängige Diuresensteigerung zu erwarten; denn gerade da, wo der Blutdruck durch Coffein steigt, geschieht es nicht unter Circulationsbeschleunigung, sondern, wie etwa bei Strychninvergiftung, unter Behinderung; und nur da, wo ein schwach schlagendes und deshalb sich selbst ungenügend durch die Coronargefäße speisendes Herz die Ursache mangelhafter Nierendurchblutung und Diurese ist, wird Coffein unter Umständen eine indirekte Steigerung der letzteren herbeiführen können.

Diuretische Wirkung greift in der Niere an.

Das Coffein wirkt aber auch bei völlig gesunden, optimal gespeisten Herzen diuretisch. Es ist das Verdienst *v. Schröders* [1], experimentell erwiesen zu haben, daß die Coffeindiurese im wesentlichen auf einer specifischen Veränderung an der Niere selbst beruht. Er zeigte, daß gerade wegen der durch Coffein hervorgerufenen Erregung der Vasoconstrictorencentren sein diuretischer Effekt beeinträchtigt und unter Umständen ganz aufgehoben wird, daß er dagegen zum vollen Ausdruck kommt, wenn diese Centren entweder durch Chloral, Paraldehyd u. dgl. abgestumpft, oder aber ihr Einfluß auf die Nierencapillaren durch Trennung der Nierennerven ausgeschaltet ist. Aus *Rosts*[2] Untersuchung ergab sich ferner, daß nur dann diuretische Wirkung eintritt, wenn das Coffein in reichlicher Menge in das Nierensekret übertritt, in dem Nierenparenchym selbst also seinen Angriffspunkt findet. Beim Hunde, dessen Harnabsonderung sich nur durch sehr große Gaben von Coffein steigern läßt, fanden sich von dem gegebenen Coffein nur 8% im Harn, beim Kaninchen, das auf relativ kleine Mengen mit starker Diurese reagiert, über 20%.

Mechanismus der Coffeindiurese.

v. Schröder erklärte die Coffeindiurese als die Folge einer Erregung der secernierenden Elemente der Niere zu stärkerer Tätigkeit, und diese Annahme wird auch gegenwärtig von vielen Seiten geteilt. Eine solche specifische Sekretionserregung hat sich indes nicht nachweisen lassen, sie ist nach dem mikroskopischen Befund der Epithelien bei der Coffeindiurese[3] eher als unwahrscheinlich anzusehen und wohl auch nach den Tierversuchen *Loewis*[4], in welchen bei bestehender Phlorrhizinglykosurie durch Coffein zwar die Harnmenge auf das Sechs- bis Siebenfache gesteigert, die Menge des unzweifelhaft durch specifische Nierensekretion ausgeschiedenen Zuckers aber nicht vermehrt wurde. Dagegen sind zwei andere Momente erkannt worden, die das Ver-

---

[1] *v. Schröder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 22, S. 39.

[2] cf. *Rost*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 36, S. 18; vgl. ferner *Albanese*, ibidem 1894. Bd. 34; *Bondzynski* u. *Gottlieb*, ibidem 1896, Bd. 36.

[3] *v. Sobieranski*, desgl. *Modrakowski*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 98.

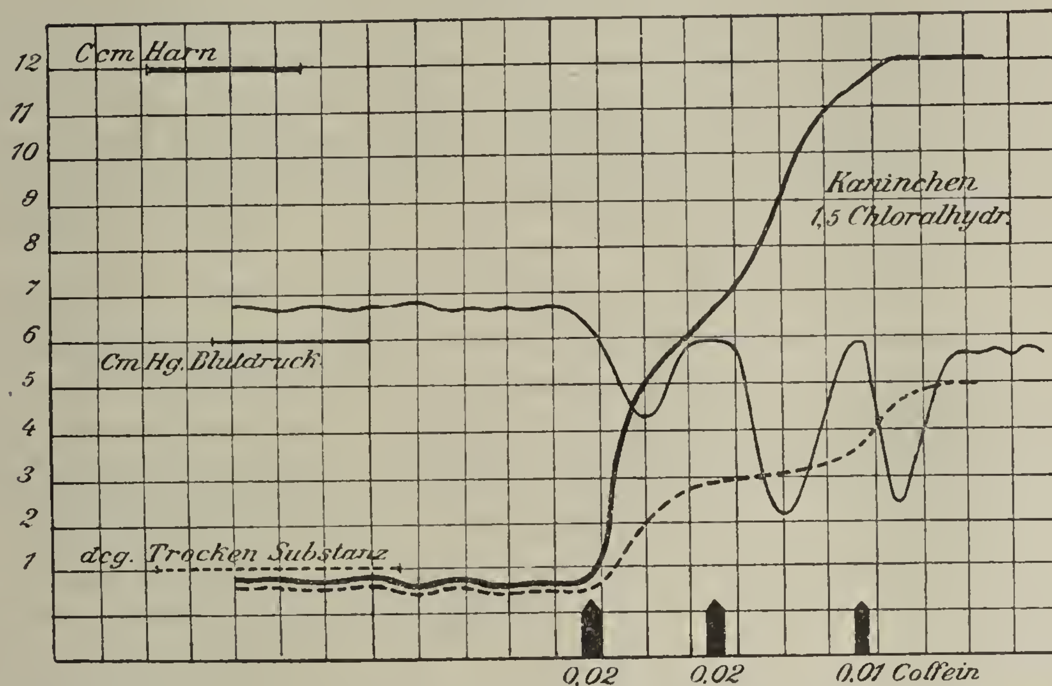
[4] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

ständnis der verstärkten Coffeindiurese vermitteln können, nämlich erstens eine **verstärkte Durchblutung** der Niere und zweitens eine **Hemmung der Rückresorption** in den Harnkanälchen.

Verstärkte Durchblutung.

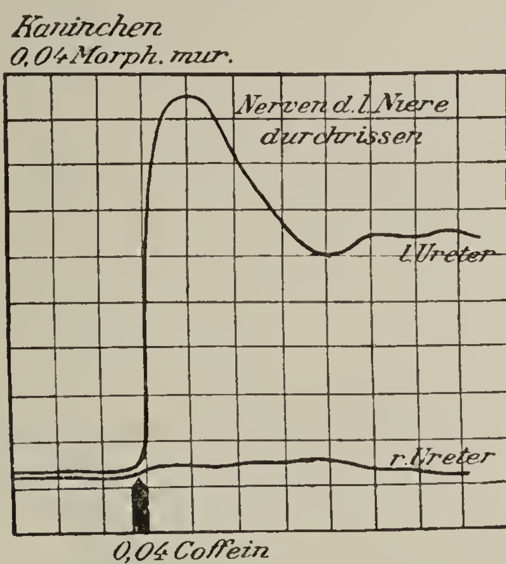
Coffein und die ihm verwandten Stoffe bewirken eine Erweiterung gewisser Nierengefäßgebiete, so daß in der Regel das ganze Nierenvolum zunimmt, was sich durch die onkometrische Messung bestimmen

Fig. 61.



Blutdruck und Harnausscheidung am chloralisierten Kaninchen nach Coffein. (Nach v. Schröder.)

Fig. 62.



Coffeindiurese in der normalen rechten und in der entnervten linken Niere.

läßt; aber auch dann, wenn das Nierenvolum selbst nicht wächst oder künstlich durch feste Einkapselung konstant erhalten wird, zeigt sich die Durchströmung der Niere unter dem Einfluß von Coffein lebhaft gesteigert, so daß das vorher dunkel abfließende Venenblut nunmehr mit arterieller Farbe herausströmt[1]. Diese Wirkung ist unabhängig vom Nervensystem der Niere und tritt auch dann ein, wenn die Nerven der Niere wochenlang vorher durchtrennt worden sind: sie bezieht sich also auf die Wandmuskeln der Nierengefäße selbst. Mit einer lebhaft

[1] *Loewi*, Marburger Sitzungsb. 1904, u. *Fletcher*, *Henderson* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.

verstärkten Durchströmung der Niere ist aber auch die Bedingung und Möglichkeit verstärkter Harnabsonderung unmittelbar gegeben. Dazu stimmt, daß da, wo der Hauptdurchströmungsapparat, die Glomerulusgefäßschlingen, erkrankt und reaktionslos sind, das Coffein keine Wirkung hat, wo aber nur im wesentlichen die Tubulusepithelien pathologisch verändert sind, die Coffeindiurese noch möglich ist (*Schlayer*[1]).

Indes ist die reichliche oder aber vermehrte Nierendurchströmung eben zwar eine notwendige, jedoch nicht zureichende Bedingung für das Eintreten der durch Coffein gesteigerten Diurese; *Mac Niders* Versuche[2] an uranvergifteten Hunden haben gezeigt, daß, solange die Epithelien der Tubuli contorti morphologisch intakt erscheinen, Coffein die Nierengefäße erweitert und zugleich die Diurese steigert; werden aber die uranvergifteten Tubulusepithelien durch Chloroformnarkose weiter geschädigt und nekrotisch, so hört die Harnsekretion ganz auf und kann durch Coffein trotz stark einsetzender Gefäßerweiterung nicht hervorgerufen werden.

Das zweite Moment, die gehemmte Rückresorption, ist zwar nicht zwingend erwiesen, aber sehr wahrscheinlich gemacht worden.

Hemmung der Rückresorption.

Zunächst durch die Färbungsversuche von *Sobieranski*[3]. Dieser Forscher fand, daß die Epithelien der Tubuli contorti unter dem Einfluß von Coffein die Fähigkeit verlieren, sich mit dem in die Blutbahn injizierten und mit dem Harnwasser reichlich entleerten Indigocarmin zu imbibieren und zu färben, was unter gewöhnlichen Verhältnissen immer geschieht[4].

Der Versuch zeigt erstlich, daß der im Harn zur Ausscheidung gelangende Farbstoff nicht seinen Weg durch die Tubulusepithelien nimmt, und zweitens, daß er nun auch nicht, wie sonst, mit dem Resorptionsstrom in die Epithelien einzudringen vermag, da sonst in beiden Fällen die Kerne sich intensiv färben würden. Demnach scheint der Resorptionsstrom gehemmt, die resorbierende Energie der Tubulusepithelien durch Coffein geschwächt zu sein.

Weiter sprechen dafür die Versuche von *Hirokawa*[5], der den osmotischen Druck in der Nierenrinde sehr konstant, im Mark aber wechselnd und genau der Harnkonzentration entsprechend, um das Mehrfache höher als in der Rinde fand. Unter dem Einfluß von Coffein aber sinkt die molekulare Konzentration im Mark bis nahezu zum Betrage der Rindenkonzentration: dies ist am einfachsten durch das Dünnbleiben des Rindensekrets, d. h. Fehlen der normalen konzentrierenden Rückresorption des Harnwassers im Markteil zu erklären. Daß dem Markteil, d. h. den Tubuli recti keine wesentliche chemisch-sekretorische Funktion zugedacht werden kann, geht wohl auch unter anderem aus den Versuchen von *Galeotti* und *Santa*[6] hervor, nach welchen bei kompensatorischer Hypertrophie einer Niere nur der Rindenteil, nicht aber die Tubuli recti hypertrophieren[7].

Daran schließen sich endlich die Resultate von *Grünwald*[8] über die Ausscheidung der Chloride. Chlorarme Kaninchen, die einen völlig chlorfreien Harn entleeren, werden durch Theobrominbehandlung gezwungen, Chloride mit dem Harn abzugeben, u. zw. so weit, daß sie schließlich an Chloridmangel zu grunde gehen. Da sich in der Nierenrinde als dem Ausscheidungsorte der Chloride[9], wie zu er-

[1] *Schlayer*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1906.

[2] *Mac Nider*, The Journ. of Physiol. and exp. Ther. VI. 1914; vgl. dazu *Pearce, Hill, Eisenbrey*, Journ. of exp. Med. XII. 1910; ferner *L. Schwarz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, in dessen Kaninchenversuchen bei vorhandener guter Durchströmung Coffein ohne Steigerung derselben die Diurese vermehrte. Ähnliche Ergebnisse und kritische Besprechung bei *Gottlieb* und *Magnus*, ebenda 1901, Bd. 45.

[3] *Sobieranski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35.

[4] Nach *Hjelt*, *Virchows* Arch. 1912, Bd. 207, Heft 2, verursacht Coffein und Theocin nachweisbare histologische Veränderungen an den Epithelien der Tub. cont.

[5] *Hirokawa*, *Hofmeisters* Beiträge. 1908, Bd. 11.

[6] *Galeotti* u. *Santa*, *Zieglers* Beiträge. 1902, Bd. 31.

[7] Vgl. auch die Literatur in *Kapsammer*, Nierendiagnostik u. Nierenchirurgie 1907, Bd. 2, S. 560 ff., und die neuen Untersuchungen von *Suzuki*, l. c.

[8] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.

[9] Vgl. *H. Meyer*, Marburger Sitzungsb. 1902, und *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

warten, der Chloridgehalt als sehr konstant und bei chlorreichen wie bei chlorarmen Tieren als nahezu gleich erweist, während im Mark je nach dem Chlorgehalt des Harns der Chloridgehalt schwankt, nach Diuretinvergiftung aber regelmäßig steigt, so ist im Mark unter dem Einfluß von Theobromin eine geringere Rückresorption der Chloride als das Wahrscheinlichste anzunehmen[1].

Auch der Befund von *Barcroft* und *Straub*[2] ist in diesem Zusammenhange zu erwähnen: am normalen, kochsalzreichen Tier drängt eine Na_2SO_4-Diurese die prozentische NaCl-Ausscheidung im Harn auf ein Minimum (von 0·78% auf 0·17%) zurück; Coffein hebt diese Wirkung völlig auf.

Ein dritter Grund der Coffeindiurese wird namentlich nach klinischen Beobachtungen am Menschen in einer außernierlichen Wirkung des Coffeins und der ihm nahestehenden Mittel gesucht, d. h. in einer durch Coffein verursachten, der Diurese vorangehenden Hydrämie (Abnahme der Eiweiß- und Blutkörperkonzentration[3]). Experimentell am Tier hat sich indes eine solche Wirkung nicht einwandfrei nachweisen lassen[4].

Sonstige Coffeinwirkungen.

Das Coffein hat außer den besprochenen Wirkungen auf den Kreislauf und die Nierentätigkeit noch zwei andere wichtige pharmakologische Eigenschaften: es erhöht allgemein die Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems (s. Pharmakologie des Centralnervensystems), und es steigert die Contractionsenergie der quergestreiften Muskeln. Über diese eigenartige Muskelwirkung und ihre therapeutische und diätetische Bedeutung vgl. S. 485.

Die Reflexsteigerung wird bei Kalt- und Warmblütern schon nach mäßigen Dosen wahrgenommen und führt bei höheren Graden der Vergiftung zum Reflextetanus. Beim Menschen äußern sich die schwächeren Grade dieser Wirkung in Aufregung, Schlaflosigkeit, heftigem Herzklopfen, wozu mitunter noch Durchfälle und Erbrechen sich gesellen können[5].

Anwendung von Coffein als Diureticum.

Der diuretische Effekt des Coffeins nach Gaben von 0·1—0·2 *g* mehrmals täglich (0·5 *g* Maximaldosis pro dosi, 1·5 pro die) oder in Form des leicht wasserlöslichen Doppelsalzes Coffeinum natriosalicylicum (1·0 *g* Maximaldosis pro dosi, 3·0 pro die) kann sehr beträchtlich sein, wenn genügende Gewebs- oder Höhlenflüssigkeit vorhanden ist (Ödeme, Exsudate).

Bei Personen mit leicht erregbaren Gefäßnervencentren wird aber Coffein voraussichtlich unsicher diuretisch wirken, weil es die

[1] Nach Untersuchungen von *Freudenberg* (Diss. München 1910) und von *E. Meyer* (Ther. Monatshefte 1911, Jan.) verursachen auch andere Diuretica eine mehr oder weniger starke Ausschwemmung von Chloriden; natürlich unter entsprechender Abnahme anderer harnfähiger Stoffe, deren Menge im Blut bei jeder starken Diurese schneller als die des Kochsalzes sinkt (vgl. S. 395 „Kochsalzretention").

[2] *Barcroft* u. *Straub*, Journ. of Phys. 1910/11, Bd. 41.

[3] *Volhard* nach unveröffentl. Versuchen von *Keller* u. *Weinmann*, l. c. S. 128; *Veil* (D. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 113), fand dagegen an normalen Menschen stets Bluteindickung als Folge der Coffeindiurese, an ödematösen eine der Diurese folgende, durch sie reflektorisch erregte „Gewebsfluxion" und Blutverdünnung.

[4] Die dafür verwerteten Versuche von *Weber*, (D. med. Wochenschr. 1906, Bd. 31), sind durch die Nachprüfung von *Gaisböck*, (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 66) widerlegt, ebenso auch durch die allerdings nicht ganz durchsichtigen Versuchsergebnisse von *P. Spiro* (ebenda 1918, Bd. 84), der an nephrektomierten Tieren unter dem Einfluß von Theophyllin Eindickung des Blutes beobachtete.

[5] Vgl. *Curschmann*, Deutsche Klinik 1893.

Gefäßnervencentren nach Art des Strychnins — wenn auch viel schwächer — erregt und so der örtlichen Erweiterung der Nierengefäße entgegenwirkt. In solchen Fällen dürfte die Kombination mit Alkohol oder ähnlichen Mitteln die Wirkung unterstützen.

Noch sicherer pflegen die dem Coffein chemisch verwandten Stoffe, das Theobromin und das Theophyllin, Diurese herbeizuführen, weil ihnen die centralerregende Wirkung fast ganz abgeht.

Theobromin. Das Theobromin wird gewonnen aus dem Samen von Theobroma Cacao, einem in Mittel- und Südamerika einheimischen Baum. Es ist in Wasser sehr schwer löslich und wird deshalb zweckmäßig in der löslichen, allerdings sehr stark alkalisch reagierenden Doppelverbindung Theobrominum natrio-salicylicum (Diuretin) zu 0·5—1·0 *g* (6·0! pro die), oder als Theobrominum natrio-aceticum (Agurin) in gleichen Dosen gegeben. Störende Wirkungen auf Magen und Darm treten bei diesen Substanzen aber noch leichter ein als bei Coffein. Das neutral reagierende, den Magen in der Regel unverändert durchlaufende und erst im Darm sich spaltende Acetylsalicylyltheobromin (Theacylon) wirkt, täglich mehrmals zu 0·3—0·6, nach klinischer Beobachtung[1] stark diuretisch und setzt zugleich den krankhaft erhöhten Blutdruck herab; Magenstörungen treten selten auf, mitunter aber vorübergehende Albuminurie, so daß es bei Nierenkranken mit Vorsicht zu gebrauchen ist (vgl. S. 598).

Theacylon.

Theophyllin. Das Theophyllin oder Theocin soll noch stärker diuretisch wirken, nämlich schon in Gaben von 0·2—0·5 *g*; es ruft aber ebenfalls leicht Magenstörungen, Erbrechen und Durchfall hervor und nach Gaben von 1·0 pro die bei epileptisch veranlagten Kranken gelegentlich heftige epileptische Anfälle (*Schlesinger*[2]); es soll deshalb nicht über 0·8 *g* Theophyllin. pur. oder 1·5 *g* Theophyllin. natrio-aceticum pro die verordnet werden.

Auch Theobromin und Theophyllin zeigen die dem Coffein eigentümliche Wirkung auf die quergestreiften Muskeln, und man könnte geneigt sein, diese Muskelwirkung mit der diuretischen Nierenwirkung wegen ihres Parallelismus in einen irgendwie gemeinsam bedingten Zusammenhang zu bringen. Der Parallelismus ist aber nur zufällig vorhanden und findet sich bei einer ganzen Anzahl anderer synthetisch gewonnener Purinderivate nicht. So zeigen die Verbindungen Acetylamidocoffein, Diacetylamidocoffein, salzsaures Coffeinmethylendiamin und einige andere gar keine Muskelwirkung, sind auch sonst als nahezu ungiftig zu bezeichnen, haben aber doch die specifisch diuretische Wirkung in hohem Grade. (Unveröff. Unters. *H. Meyer.*)

Zum Schluß sei noch ein wichtiger Punkt hervorgehoben: während alle sog. nierenreizenden Diuretica, Gewürze, ätherische Öle, Canthariden, Metallverbindungen, ja auch konzentrierte Salzlösungen bei längerer Einwirkung die Niere nachweislich schädigen und Albuminurie und Hämoglobinurie verursachen können, rufen die Coffeinsubstanzen selbst nach oft wiederholten großen und auch allgemein vergiftenden Gaben in der Regel an der Niere selbst keine pathologischen Veränderungen hervor. Sie können daher eher als alle anderen Diuretica lange Zeit hindurch und auch bei bestehender parenchymatöser Nephritis ohne

---

[1] *M. Reicher*, Ther. der Gegenwart Oct. 1918, vgl. auch *Mercks* Jahresbericht 30, 1916.

[2] *Schlesinger*, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 23.

Gefahr verwendet werden; möglicherweise sogar wegen der verbesserten Nierendurchblutung mit unmittelbar heilsamem Erfolg für die erkrankte Niere[1].

Wirkung der Digitalissubstanzen auf den Nierenkreislauf.

In einer Beziehung, nämlich der aktiven Erweiterung der Nierengefäße, schließen sich an die Purinkörper die Substanzen der Digitalisgruppe an: wir wissen zwar, daß die wesentlichste Wirkung dieser Stoffe in der Verstärkung pathologisch geschwächter Herzleistung und damit auch in einer indirekten, durch Hebung der allgemeinen Circulation bedingten Steigerung der Diurese besteht; es ist aber schon von *Lauder Brunton* und *Power*[2] hervorgehoben worden, daß auch an normalen Menschen trotz optimaler Herztätigkeit die Digitalis diuretisch wirken kann. Das gleiche läßt sich auch, wie neuerdings *Loewi* und *Jonescu* gezeigt haben, am gesunden Tier beobachten, u. zw. gerade nach so kleinen Digitalisgaben, daß es zu einer Blutdrucksteigerung noch gar nicht kommt. Onkometrisch zeigt sich dann stets eine starke Volumzunahme, d. i. Gefäßerweiterung und gesteigerte Durchströmung der Niere. Auch stimmt hiermit die klinisch längst bekannte Tatsache, daß die Digitalis bei Herzkranken die Diurese steigert und die Ödeme zum Schwinden bringt, meistens ohne Druckerhöhung, ja oft sogar bei merklicher Pulsverlangsamung und Erniedrigung des Druckes in den großen Arterien. Diese Wirkung der Digitalis auf die Nierengefäße ist rein örtlich, sie tritt an der entnervten Niere ebenfalls ein und verhält sich also in dieser Beziehung ähnlich, wie dies von der Wirkung des Coffeins und seiner Verwandten sich hat feststellen lassen. Da der Digitalis aber die zweite diuretische Komponente der Coffeinwirkung — die Resorptionshemmung — zu fehlen scheint, so ist ihr unmittelbar diuretischer Effekt gering.

Unter starker Nierenschwellung, d. h. Erweiterung ihrer Gefäße, wirken verschiedene Organextrakte mehr oder weniger harntreibend, namentlich das Extrakt der Epithelkörper[3].

Beeinflussung von Sekretion und Resorption.

3. Sekretion und Resorption in den Tubuli. Ob durch pharmakologische Mittel eine Wasserabscheidung durch die Tubuliepithelien herbeigeführt oder gesteigert werden kann, ist nicht sicher bekannt[4].

Die Einschränkung der Wasserresorption in den Tubuli — analog der Diarrhöe im Darm — haben wir als Teilwirkung der diuretischen Salze sowie des Coffeins bereits kennen gelernt. Als ungemischte diuretische Wirkung kommt sie zu stande beim Phlorrhizindiabetes.

Phlorrhizindiurese.

Das Phlorrhizin ist ein in kaltem Wasser wenig, in Alkalien sowie in Alkohol leicht lösliches Glykosid, das sich in der Wurzelrinde, der Stammrinde, den Ästen und Blättern verschiedener Rosaceen, z. B. des Apfel-, Kirsch- und Pflaumenbaumes findet. *v. Mering*[5] machte die Entdeckung, daß innerliche, besser noch subcutane Zuführung von kleinen Mengen Phlorrhizin eine starke Glykosurie veranlaßt, die ohne vorangehende Hyperglykämie eintritt und auch trotz tief sinkenden Blutzuckerspiegels anhält: die Niere ist unter der Phlorrhizinwirkung für den Blutzucker sozusagen überempfindlich geworden. Der

[1] Vgl. *Loewi*, Wiener klin. Woch. 1907, Nr. 1.
[2] *Lauder Brunton* u. *Power*, Zentralbl. f. med. Wiss. 1874.
[3] *J. Ott* u. *J. Scott*, Amer. Medicine 1910.
[4] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112 und 1919, Bd. 177.
[5] *v. Mering*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1886.

aller Wahrscheinlichkeit nach in den Kanälchen abgesonderte Zucker hindert entsprechend seiner osmotischen Kraft, d. h. seinem Wasseranziehungsvermögen, die Harnwasserresorption in den Kanälchen[1]. Auch andere wirksame Stoffe machen die Niere zuckerdurchlässig, so namentlich Uransalze[2].

Die mit kalkreicher Ringerlösung durchströmte Froschniere läßt Milchzucker und Maltose, nicht aber Glucose in den Harn übertreten; wird jedoch der Ringerflüssigkeit etwas $CaCl_2$ entzogen oder etwas KCl (oder in „äquiradioaktiven Dosen" Uran oder Radium) oder Phlorrhizin zugesetzt, so wird die Glucose nicht mehr zurückgehalten[3].

Ist die Niere erkrankt, so tritt die Glykosurie verspätet und schwach oder gar nicht auf; man hat deshalb die diabetische Reaktion auf Phlorrhizininjektion (0·01 *g* in alkalischer oder schwach alkoholischer Lösung) für die Diagnose der Leistungsfähigkeit der Nieren zu verwerten gesucht[4].

Diabetes insipidus. Die Indikation, die Harnabsonderung einzuschränken, ist in Fällen von sog. Diabetes insipidus gegeben, in denen sehr große Mengen — bis zu 10 *l* — sehr dünnen Harnes täglich entleert werden und den Kranken durch anhaltenden Durst zwingen, entsprechend große Wassermengen zu sich zu nehmen. Die Ursache dieser Erkrankung liegt in einer Störung im Centralnervensystem, in manchen Fällen vermutungsweise in einem dauernden Erregungszustand der Centren für die Vasodilatatoren der Nieren. Dementsprechend schaffen Narkotica — Valeriana in großen Gaben, Opiate — wenigstens vorübergehend Verringerung des Leidens. Nach anderen Angaben[5] soll die Behandlung mit subcutanen Injektionen von Strychnin (täglich mehrere Milligramm) oft erfolgreich sein; also wohl durch Tonussteigerung der renalen Vasoconstrictorencentren.

Meistens aber ist der Diabetes insipidus Folge einer Störung der inneren Sekretion, die durch eine Erkrankung der Hypophysengegend herbeigeführt ist[6]. Wir wissen, daß das Extrakt der Hypophyse, dessen zahlreiche wirksame Bestandteile erst teilweise isoliert und untersucht worden sind[7], zwei entgegengesetzte Wirkungen auf die Harnabsonderung ausüben kann, eine rasch vorübergehende Steigerung und eine lang anhaltende Hemmung. Daß es sich dabei um zwei antagonistische Hormone — ähnlich wie in der Nebenniere — handeln mag, ist nicht erwiesen, aber wohl anzunehmen. Nach den Untersuchungen von *C.* u. *M. Oehme*[8] steht es nun fest, daß beide Wir-

[1] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, und *Loewi* u. *Neubauer*, ebenda 1908, Bd. 59.

[2] *L. Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, 1911; *E. Frank*, ebenda Bd. 72, 1913.

[3] *Hamburger* u. *Brinkmann*, Proc. Koninkl. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, XXI, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88, und Quart. Journ. of exp. Physiol. 1919, Bd. 12, Nr. 2.

[4] Vgl. *Kapsammer*, Nierendiagnostik. 1907, S. 87, das. Lit.

[5] *Feilchenfeld*, Deutsche med. W. 1903, Nr. 31; *Leick*, ibid. 1904, Nr. 33; *v. Ketly*, Ther. d. Gegenw. 1906, März; *Spätler*, Berl. klin. W. 1906, Nr. 30, u. a. m.

[6] Über die wahrscheinliche Beziehung der Pars intermedia, bzw. posterior der Hypophyse zum Diabetes insipidus vgl. *Frank*, Berliner klin. W. 1912, S. 393; *Simonds*, Münchner med. W. 1913, Nr. 3; *Benario*, Münchner med. W. 1913, Nr. 32 (Salvarsan als Heilmittel). *E. Meyer*, Gegenw. Stand der Path. u. Ther. der Diab. insip. Halle 1914; *H. Cushing*, Med. Commun. of the Mass. Med. Soc. 1913, 24; *R. Fleckseder*, Wiener med. Wochenschr. 1916, Nr. 26 (Literatur).

[7] *Fühner*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, I.

[8] *C.* u. *M. Oehme*, D. Arch. f. klin. Med. 1918, 127, Heft 3/4.

kungen in der Niere selbst, d. h. unabhängig vom extrarenalen Nervensystem angreifen; und es ist zu vermuten, daß bei einem durch Erkranken des infundibularen Hypophysengebiets entstandenen Mißverhältnis dieser ihrer gegenseitig sich regelnden Hormonleistungen, bei einem Unterliegen oder Fehlen ihres Hemmungshormons, die wasserabscheidenden Teile der Niere ungezügelt, d. h. übererregbar werden (*C.* u. *M. Oehme*) und noch bei einem höheren Quellungsdruck des Blutes als sonst Wasser absondern: so als wäre die Niere nun auf Einhaltung einer höheren als normalen Blutplasmakonzentration eingestellt, analog etwa wie die phlorrhizinvergiftete Niere auf einen abnorm niedrigen Zuckergehalt des Blutes oder wie das febril-übererregbare cerebrale Wärmeregulierorgan (s. S. 519) auf einen abnorm hohen Wärmegrad des Blutes. So wird es verständlich, daß bei dem „hypophysären" Diabetes insipidus die intramuskuläre Injektion von wirksamem Infundibularextrakt (Pituitrin, Hypophysin, Pituglandol, Coluitrin u. a.) die normale Erregbarkeit der Niere wieder herstellt (*Oehme*), die krankhafte Wasserabscheidung aufhebt und hier auch die hydrämisch-diuretische Wirkung einer Kochsalzzulage zurückhält[1].

Wirkung des Nierenstoffwechsels auf die Harnbestandteile.

Die chemische Zusammensetzung des Harns ist selbstverständlich bedingt durch den Stoffwechsel und die Ernährung, sowie durch fremde, absichtlich oder unabsichtlich eingeführte Stoffe, die in ihrer ursprünglichen oder in veränderter Form und Bindung durch die Nieren ausgeschieden werden. Daß die Niere selbst dabei synthetisch und spaltend mitwirkt, ist seit der Untersuchung über die Hippursäurebildung in der Niere und den Arbeiten *Schmiedebergs* über die spaltenden Nierenenzyme bekannt.

Aus der Schnelligkeit, mit welcher in den Kreislauf gelangende körperfremde Stoffe von der Niere ausgeschieden werden, lassen sich unter Umständen diagnostische und prognostische Schlüsse auf den Zustand der Niere ziehen. Es sind zu diesem Zwecke verwendet worden: Jodkalium, Methylenblau, Phlorrhizin, Phenolsulfophthalein u. a.[2]

Freiwerden antiseptischer Stoffe im Harn

Die spaltende Kraft des Nierenparenchyms ist möglicherweise von Bedeutung für die Wirkung einiger sog. Harnantiseptica, d. h. Stoffe, die nach ihrer Einführung vorwiegend oder doch zum Teil erst in den Nieren durch chemische Spaltung wirksam werden. Dahin gehören u. a. die Folia uvae ursi, die Blätter von Arctostaphylos uva ursi (in Form des Dekokts bei Cystitis gebraucht). Sie enthalten außer Gerbsäure (30%) das Glykosid Arbutin, das sich in der Niere in Zucker und antiseptisch wirkendes Hydrochinon (vgl. S. 580) spaltet. Ähnlich dürfte es sich mit dem als Harndesinfiziens vielgebrauchten Salol verhalten, möglicherweise auch mit ätherischen Ölen (Copaivabalsam [6·0—8·0 *g* pro die], Oleum Santali orientalis, Sandelöl [zu 3·0—5·0 *g* pro die], Cubebenöl u. a.), deren im Stoffwechsel gepaarte, unwirksame Schwefelsäure- und Glykuronsäureverbindungen möglicherweise in der Niere wieder durch Spaltung in die wirksame Form übergeführt werden.

---

[1] *A. Schiff*, Mitt. Ges. inn. Med. und Kinderh. Wien 1919, Nr. 4.

[2] Vgl. die Werke über Nierenkrankheiten; ferner *L. G. Rowntree*, Transact. of the Congr. Amer. Phys. and Surg. 1913, IX.

Das Oleum Santali orientalis besteht fast ganz aus Santalol, einem Gemenge zweier Terpenalkohole; Gonorol ist durch Destillation gereinigtes Santalol, Santyl der Salicylsäureester des Santalols. Unter dem Namen Gonosan wird eine Lösung von 1 Teil Kawaharz (von Piper methysticum) in 4 Teilen ostindischen Sandelöls als wirksames Harnantisepticum, insbesondere bei Gonorrhöe empfohlen; es soll den Ausfluß der Harnröhre beschränken, ihre Schmerzhaftigkeit mildern. Kawa enthält eine harzartige Masse, die nach vorübergehender Reizung die Schleimhaut unempfindlich macht[1].

Nach Untersuchungen von *Jordan* hat das Sandelöl eine sehr energische Wirkung, besonders gegenüber der Staphylokokkeninfektion; im übrigen stehen alle genannten Harnantiseptica an Wirksamkeit zurück hinter dem Hexamethylentetramin (Urotropin) $(CH_2)_6N_4$ und seinen Verwandten (Helmitol = Neu-Urotropin: anhydromethylencitronensaures Urotropin; Hippol: Methylenhippursäure, Amphotropin: camphersaures, Hexal: sulfosalicylsaures Urotropin u. a.). Die Wirkung dieser Verbindungen beruht auf der Abspaltung von Formaldehyd[2].

von Formaldehyd.

Die Zersetzung von Urotropin geht langsam bei neutraler, viel energischer bei saurer, gar nicht bei alkalischer Reaktion vor sich; sie wird also durch gleichzeitige Zufuhr von Alkalien gehemmt, von Säuren (Mononatriumphosphat) gefördert. Cystitischer Harn wird in der Regel erst in der Blase durch Bakterienwirkung alkalisch, in der Niere selbst ist er sauer, so daß dort sich Formaldehyd aus dem Urotropin bilden kann. Das Hippol wird hingegen leichter bei alkalischer Reaktion zerlegt. Die Formaldehydpräparate (0·5—1·0 *g* Urotropin oder Hippol 4—6mal täglich) unterdrücken mit einiger Sicherheit die ammoniakalische Gärung und die von ihr bedingte Bildung von Phosphatkonkrementen, andere Harninfektionen je nach ihrer Widerstandskraft, am leichtesten, wie es scheint, die Infektion mit Typhusbacillen[3].

Entstehung alkalischer Harnreaktion.

Sauren Harn alkalisch zu machen, gelingt leicht durch Zuführung alkalischer oder pflanzensaurer Salze oder einfach durch vorwiegend vegetarische Kost. Dadurch gelangen Carbonate in den Harn und neutralisieren die in ihm enthaltenen Säuren. Seine Ionenkonzentration wird dabei in der Regel erhöht. Soll der Harn alkalisch, aber nicht zugleich konzentrierter werden, so sind solche Alkalien zu verwenden, die nicht resorbiert werden und somit die Säuren im Darm neutralisieren und dem Harn entziehen (Kreide, Magnesia usta u. dgl.). Dies kommt in Betracht bei der Absicht, harnsaure Konkremente in der Niere und Blase zur Lösung zu bringen, und darauf beruht der anerkannte Nutzen der erdigen Wässer (Wildungen u. a.) bei der Behandlung der Harnsäurediathese[4].

Harnsäureausscheidung. Atophan.

Die Absonderung der Harnsäure in der Niere wird durch Alkalien nicht merklich beeinflußt, wohl aber sehr erheblich in einer noch nicht aufgeklärten Weise durch Zufuhr von 2·0—3·0 *g* pro die Phenylchinolincarbonsäure $C_{16}H_{11}NO_2$ (Atophan) oder von Novatophan, dem in Wasser unlöslichen und geschmacklosen Äthylester des p-Methylatophans oder von Acitrin, dem Äthylester des Atophans, oder Hexophan (Oxyphenylchinolindicarbonsäure). Unter dem gesteigerten

---

[1] *L. Lewin*, Über Piper methysticum. Berlin 1886.

[2] *A. Jordan*, The action of urinary antisept. Biochem. Journ. 1910, Vol. V., S. 274, mit Literatur.

[3] *R. Stern*, Z. f. Hygiene und Infektionskr. 1908, Bd. 59, S. 129; *Hanzlik* u. *Collins*, The liberation of formaldehyd etc. Therap. Research Comm. of the Amer. Med. Assoc. II. 1913 (Nachweismethoden für Formaldehyd u. Hexamethylentetramin).

[4] Vgl. dazu *C. Röse*, Die Einwirkung von Erdsalzen etc. auf Ausscheidung und Zusammensetzung des Harns. (Literatur, Analysen erdiger Wässer.) Balneol. Zeitung. Berlin 1912.

Abfluß der Urate aus dem Blut gehen dann die Uratablagerungen in den Gelenken etc. in Lösung, und die von ihnen bedingten Beschwerden werden erleichtert[1] (vgl. S. 477).

Kleine Harnsäuresteine zu schmerzloser Ausschwemmung aus der Niere und Blase zu bringen, soll Glycerin in großen Gaben (50—150 *g* mit gleich viel Wasser auf einmal getrunken) geeignet sein[2].

Die Entleerung des Harns aus der Blase.

Ureterenperistaltik.

Aus dem Nierenbecken wird der Harn mit Hilfe der Ureterenperistaltik abgesaugt und in die Blase befördert. Die Erregbarkeit der Harnleiter wird stark von der Blutversorgung der Niere beeinflußt, so daß z. B. bei kardialer Stauung nicht nur die Harnbildung, sondern auch die Harnbewegung aus der Niere gehemmt ist. Pilocarpin steigert, Atropin mindert die peristaltischen Contractionen und vermag Ureterenspasmen zu lösen.

Die Entleerung der Blase erfolgt durch den in der Regel vom Willen beherrschten Reflex, dessen Anstoß von Contractionen der Blasenmuskulatur ausgeht[3], und der durch die Nervi pelvici den Detrusor vesicae zur Contraction, zugleich den Sphincter vesicae zur Erschlaffung bringt. Der Blasenverschlußreflex, welcher durch die willkürliche Contraction der quergestreiften Perinealmuskulatur ausgelöst wird, läßt mittels der sympathischen, vom Plexus hypogastricus kommenden Fasern den Detrusor erschlaffen und den Sphincter sich schließen.

Die erwähnten Blasencontractionen werden je nach dem Erregungszustand der Blasenmuskulatur, d. i. ihrer „tiefen" Sensibilität durch die wechselnde Dehnung der Blase hervorgerufen; bei krankhaft reizbarer Blase treten die harndrängenden Contractionen schon bei geringer Füllung auf und erzwingen übermäßig häufige, zuletzt unwillkürliche Entleerung (Pollakisurie, Inkontinenz). Wenn es sich dabei, wie in den meisten Fällen erworbener Inkontinenz, um eine örtliche, d. h. in der Blasenmuskulatur selbst gelegene Übererregbarkeit handelt, ist durch central-reflexschwächende Mittel wie Opium weniger zu erreichen, als durch Atropin (1—2 *mg*, *L. R. Müller*[4]), welches jene Blasencontractionen abschwächt oder hemmt; unter Umständen ist mit Papaverin oder auch mit Kalziumchlorid (Afenil) intravenös ein Erfolg zu erzielen[5].

Der entgegengesetzte krankhafte Zustand der Blasenatonie läßt sich durch Pituitrin beheben: es steigert die Erregbarkeit der parasympathischen Blaseninnervation und damit den Detrusortonus[6].

---

[1] *Weintraud*, Ther. d. Gegenw. 1911, S. 97; vgl. Pharm. d. Stoffw. Nach *Morris, Fine* u. *Chace* (the Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914, Bd. 6) hört die Ū-Ausschwemmung bei täglicher Zufuhr von 5·0 Atophan nach 2—3 Tagen auf.

[2] *A. Herrmann*, Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1899.

[3] *L. R. Müller*, Die Blaseninnervation, D. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 128 (Literatur); Neue Theorie des Harnens: *O. Schwarz*, Wiener Arch. f. inn. Med. 1920, Bd. 1.

[4] *L. R. Müller*, Münchn. med. Wochenschr. 1918, Nr 28.

[5] *O. Schwarz*, Arch. f. klin. Chir. 1918, Bd. 110; Wien. kl. Wochenschr. 1920, Nr. 10 u. 28.

[6] *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 1910.

Pharmakologie der Schweißsekretion.

Schweiß verdünntestes Sekret.

Der Schweiß ist das an festen Bestandteilen ärmste Sekret des Körpers; mit einem Wassergehalte von 97·5—99·5% ist er nach *Harnack*[1] noch wasserreicher als die Tränenflüssigkeit und der Humor aqueus. Abgesehen von fremden Beimengungen aus den Talgdrüsen (Fettsäuren), besteht über die Hälfte bis fast drei Viertel der 0·5—2·5% fester Bestandteile des Schweißdrüsensekrets aus anorganischen Salzen (*Harnack* l. c.), u. zw. vorwiegend aus Kochsalz, während die Phosphate und Sulfate im Vergleich zum Harn nur in Spuren enthalten sind (*Kast*[2]). Unter den organischen Bestandteilen macht der Harnstoff mehr als die Hälfte aus; außerdem werden harnsaure Salze, Kreatinin, aromatische Oxysäuren, Ätherschwefelsäuren und andere stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte im Schweiß ausgeschieden.

Wasserabgabe durch den Schweiß.

Die gesamte Wasserabgabe durch die Haut beträgt bei einer mittleren Wasserzufuhr und -ausfuhr von 3 *l* etwa 40 cm^3 pro 100 *kg* Gewicht und Stunde, das macht bei 70 *kg* Gewicht etwa 700 cm^3 in 24 Stunden (*Schwenkenbecher*[3]). Dieser Wert ist aber nur für Körperruhe und mittlere Außentemperatur giltig. Unter anderen, u. zw. noch keineswegs abnormen Bedingungen der Wärmeregulation kann die Wasserabgabe von der Haut weit beträchtlicher sein.

So berechnet *Cramer*[4] aus dem Kochsalz auf der Hautoberfläche 814 cm^3 bei Bewegung im Freien, bei Marsch im Sommer aber 3208 cm^3 in 24 Stunden. Noch viel größere Werte für die Wasserabgabe von der Haut ergeben, allerdings nur für kurze Zeiten, die Schwitzprozeduren, z. B. ½—1 *l* Schweiß für eine halbe Stunde (*Strauß*[5]). Diese Leistungsfähigkeit der Schweißsekretion wird durch die ungeheuer große Anzahl der Knäueldrüsen der Haut — an einzelnen Teilen zwischen 500 und 1900 pro 1 cm^2 — verständlich.

N- und Salzausscheidung durch den Schweiß.

Die absoluten Mengen von Salz und Harnstoff, die auf diesem Wege den Körper verlassen, sind trotz der großen Verdünnung des Sekrets schon in der Norm nicht zu vernachlässigen. So fand *Cramer* (a. a. O.) im Sommer bei mäßiger Bewegung bis 3·7 *g* Kochsalz und bis 1·0 *g* Stickstoff in 24 Stunden. Bei starker Arbeitsleistung und hoher Temperatur betrug der durch die Haut ausgeschiedene Stick-

---

[1] *Harnack*, Fortschr. d. Med. 1903, Bd. 11.
[2] *Kast*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1887, Bd. 11.
[3] *Schwenkenbecher*, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79.
[4] *Cramer*, Arch. f. Hyg. 1890, Bd. 10.
[5] *Strauß*, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 30.

stoff bis 12% der Gesamt-N-Ausscheidung. *Schwenkenbecher* und *Spitta*[1] fanden als Ruhezahlen bei mittlerer Temperatur 0·3 *g* Kochsalz und ungefähr die gleiche Menge von Stickstoff, bei stärkerem Schwitzen aber bis zu 1·0 *g* Kochsalz und 1·0 *g* Stickstoff für 24 Stunden. Der Prozentgehalt des Schweißes an festen Bestandteilen ist bei stärkerer Sekretion höher als bei geringerer, nur bei sehr profusen Schweißen sinkt er unter die Norm. Bei darniederliegender Nierenfunktion (Anurie bei Cholera, Urämie) kann aus dem mit harnfähigen Stoffen übersättigten Blute so viel Salz und Harnstoff in den Schweiß abgegeben werden, daß sich Kochsalzkrystalle sowie Harnstoff in Krystallschüppchen auf der Haut finden.

Reaktion des Schweißes.

Die Reaktion des menschlichen Schweißes ist gewöhnlich sauer; die saure Reaktion rührt aber wahrscheinlich nur von den Fettsäuren aus den Talgdrüsen her, bei künstlich gesteigerter Sekretion wird der Schweiß des Menschen sowie der der Tiere alsbald alkalisch (*Trümpy* u. *Luchsinger*, *Camerer*[2]).

Funktion der Schweißdrüsen.

Die Schweißdrüsen kommen somit als Ausscheidungsorgane für Wasser, für Salze und für stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels in Betracht. In der Norm aber ist eine zweite Funktion der Schweißdrüsen die wesentlichere: durch die Wasserabgabe und Verdunstung die Körpertemperatur zu regulieren (vgl. Pharmakologie des Wärmehaushalts).

Ihre Entwicklung bei verschiedenen Tierarten.

Die Schweißdrüsen weisen bei den verschiedenen Tieren sowie an den verschiedenen Hautstellen bei der gleichen Tierart eine sehr verschiedene Entwicklung auf. Beim Menschen vermag die ganze Haut Schweiß abzugeben, wenn auch gewisse Teile der Gesichtshaut, die Vola manus und Planta pedis besonders reichlich mit Drüsen versehen sind. Katzen und Hunde schwitzen nur an den unbehaarten Sohlenflächen sichtbar, wenn auch an anderen Hautstellen Schweißdrüsen vorkommen. Kaninchen, Ratten und Mäuse schwitzen überhaupt nicht, Pferde dagegen auf der ganzen Haut.

Schweißsekretion als Drüsentätigkeit.

Die Schweißsekretion ist eine echte Drüsentätigkeit, d. h. sie erfolgt im Gegensatz zur Harnausscheidung nur durch die Erregung sekretorischer Nerven, u. zw. relativ unabhängig vom Blutdruck und Kreislauf: lebhafte Schweißsekretion kommt auch in Zuständen schwächster Durchblutung der Haut zu stande (kalter Schweiß, Angstschweiß, Todesschweiß). Im allgemeinen fällt die Sekretion jedoch bei guter Durchblutung reichlicher aus.

Den experimentellen Beweis für die Unabhängigkeit der Schweißsekretion von der Blutversorgung hat *Luchsinger* erbracht, indem er nach Blutabsperrung durch Arterienligatur oder durch Umschnürung der Extremität, ja sogar bis 20 Minuten nach Amputation eines Beines, durch Reizung des Ischiadicusstumpfes noch kräftige Schweißsekretion erzielte (*Kendall* u. *Luchsinger*, *Max Levy*[3]).

Sekretorische Nerven.

Die sekretorischen Nerven der Schweißdrüsen gehören ausschließlich dem sympathischen System an (*Langley*[4]). Die sudoriparen Fasern für die hintere Extremität der Katze z. B. treten aus dem Rückenmark mit den letzten Thorakal- und zum größten Teil mit dem 1. und 2. Lumbalnerven aus, die für die Vorderextremität

---

[1] *Schwenkenbecher* u. *Spitta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 51.

[2] *Trümpy* u. *Luchsinger*, *Pflügers* Arch. 1878, Bd. 18; *Camerer*, Ztschr. f. Biol. 1900, Bd. 41. Über Ausscheidung fremder Stoffe: *Tachau*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66.

[3] *Kendall* u. *Luchsinger*, *Pflügers* Arch. 1876, Bd. 13; vgl. auch *Max Levy*, Ztschr. f. klin. Med. 1892, Bd. 21.

[4] *Langley*, Journ. of Physiol. 1891, Bd. 12, S. 347 und 1895, Bd. 17, S. 296.

durch die 4. bis 9. Dorsalwurzel; sie passieren alle den Grenzstrang und verlaufen im Nervus ischiadicus, resp. im Plexus brachialis zu den Fußballen. Die spinalen Centren verlieren demgemäß ihre Einwirkung auf die Schweißbildung an der hinteren Extremität, wenn der Nervus ischiadicus oder wenn der Grenzstrang oberhalb des 6. Lumbalganglions durchschnitten wird.

Spinale Centren.

Die spinalen Centren der Schweißsekretion sind in erster Linie von den wärmeregulierenden Centren im Mittelhirn abhängig; sie sind aber auch von anderen Teilen des Nervensystems aus beeinflußbar.

Reflektorisch werden die spinalen Schweißcentren durch die verschiedensten sensiblen Reize erregt — oft auch nur regionär (assoziierte Schweißerregung oberhalb dauernd tätiger Muskeln). Für die Miterregung der Schweißcentren von höheren Teilen des Centralnervensystems aus sind der Schweißausbruch in der Nausea, bei Erregung des Brechcentrums, und der Schweißausbruch von der Hirnrinde aus bei psychischer Erregung (Angstschweiß), bekannte Beispiele[1].

Schweißerregung durch Wärme.

Das physiologisch wichtigste Erregungsmittel der Schweißsekretion ist die Wärme. Die Erwärmung erregt die spinalen Schweißcentren durch Vermittlung von übergeordneten Centren, die der Wärmeregulierung vorstehen (vgl. Pharmakologie des Wärmehaushalts) und die den spinalen Centren ihre Impulse zusenden. *Kahn*[2] hat nachgewiesen, daß isolierte Erwärmung des Kopfbluts auch ohne Erwärmung des übrigen Körpers die Hautgefäße erweitert und die Schweißsekretion mächtig anregt; der Mechanismus der Wärmeabgabe durch die Schweißsekretion wird also von höheren Centren aus durch deren Einwirkung auf die spinalen in Gang gesetzt.

Die Schweißbildung wird angeregt sowohl durch Behinderung der Wärmeabgabe wie auch durch Steigerung der Wärmeproduktion, z. B. durch lebhafte Muskelanstrengung, oder endlich durch Wärmezufuhr von außen. Bei den gewöhnlichen Schwitzprozeduren pflegt man sowohl die Wärmeabgabe auf anderem Wege zu verhindern (z. B. durch warmes Zudecken und Einpacken) als auch Wärme von außen zuzuführen, z. B. durch Aufnahme heißer Flüssigkeit (Tee, Fliedertee, Lindenblütentee etc.).

Unterstützung durch periphere Wirkung der Wärme.

An den peripheren Endapparaten wird die Schweißsekretion gleichfalls durch die Wärme begünstigt. Die Endapparate sprechen auf Reizung der Schweißfasern bei warmer Haut besser an als bei kalter[3], ja Abkühlung der betreffenden Extremität kann den Reizeffekt sogar ganz unterdrücken (*Luchsinger, Langley*).

Besteht in fieberhaften Zuständen eine Neigung zur Gefäßcontraction der Haut, so ist es deshalb nicht unzweckmäßig, den Gefäßkrampf vorerst durch Alkohol in Form heißer, verdünnter alkoholischer Getränke zu lösen, um durch gute Durchblutung der Haut günstige Bedingungen für die Schweißsekretion herzustellen.

---

[1] Vgl. *Winkler, Pflügers* Arch. 1908. Bd. 125. S. 584.
[2] *Kahn, Engelmanns* Arch. 1904, Suppl. S. 130.
[3] Vgl. *Schierbeck, Dubois'* Arch. 1893. S. 116.

Giftwirkungen auf die spinalen Centren.

Auch durch Gifte kann die Schweißsekretion sowohl central als auch peripher angeregt werden. Alle Agenzien, welche die Rückenmarkscentren erregen, wirken an den spinalen Centren schweißtreibend. So rufen Strychnin, Campher und Pikrotoxin sowie Ammoniaksalze an der Katze Schweißsekretion hervor. Alle diese Giftwirkungen bleiben ohne Erfolg auf die Schweißbildung, wenn der Ischiadicus vorher durchschnitten worden ist (*Luchsinger, Marmé, Nawrotzki*[1]). Campher und Liqu. ammonii acetici sind früher auch vielfach als Schwitzmittel benutzt worden.

Giftwirkungen auf die peripheren Endapparate.

Obgleich die Schweißdrüsen — soweit bisher bekannt — nur sympathisch innerviert sind, werden ihre Endapparate doch durch jene Gifte beeinflußt, die sonst an parasympathischen Nervenendigungen angreifen. Muscarin, Pilocarpin und Physostigmin regen die Schweißsekretion mächtig an, und Atropin unterdrückt sie. Doch erzeugt auch das specifische sympathische Nervenendgift, das Adrenalin, nach neueren Untersuchungen von *Dieden*[2] unter geeigneten Versuchsbedingungen an der Katzenpfote Schweißbildung. Die Hautdrüsensekretion des Frosches wird durch Adrenalin gesteigert und diese Drüsenwirkung durch Atropin nicht unterdrückt (*Ehrmann*[3]). Da somit die Schweißsekretion, ähnlich wie die Speichelsekretion, sowohl durch sympathische als durch parasympathische Endgifte angeregt wird, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß die Schweißdrüsen, für die bisher anatomisch nur sympathische Fasern nachgewiesen sind, wie die anderen autonomen Organe doppelt innerviert sind. Da die Schweißsekretion nach *Loewy*[4] nicht kontinuierlich stattfindet, sondern nur auf Reiz, so bedarf sie auch nicht der beständigen antagonistischen Regelung durch fördernde und hemmende Impulse aus zweierlei Quellen; der Antagonismus der beiden Nervensysteme könnte sich aber — ähnlich wie bei den Speicheldrüsen — auf die Qualität des Sekretes beziehen.

Dieden[2] fand, daß das Adrenalin an der Katzenpfote profuse Schweißbildung erregt, wenn es unter die Haut der Sohlenballen injiziert wird, also in genügender Konzentration an die Drüsen gelangt, nachdem man zuvor den Ischiadicus durchschnitten oder den Einfluß des Centralnervensystems durch tiefe Narkose ausgeschaltet hat. Die Unwirksamkeit des Adrenalins bei erhaltener centraler Innervation erklärt *Dieden* durch die Existenz schweißhemmender Centren, die durch Adrenalin direkt oder reflektorisch erregt werden[5]. Da die hemmenden Fasern durch die hinteren Wurzeln in den Ischiadicus gelangen, läßt auch deren Durchschneidung die Schweißbildung durch Adrenalin hervortreten.

Periphere Drüsengifte.

Die Versuche *Luchsingers* über die Wirkung der Drüsengifte auf die Schweißsekretion haben den Beweis dafür erbracht, daß Muscarin, Pilocarpin und Physostigmin sowie Atropin peripher angreifen. Insbesondere das Pilocarpin wirkt auch nach Durchschneidung des Ischiadicus an der Katzenpfote kräftig schweißtreibend, ja anfänglich sogar stärker als auf der intakten Seite (*Luchsinger*[6]). Von Muscarin

[1] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 17, S. 369 und 1878, Bd. 16, S. 510; *Marmé*, Nachr. d. Gött. Ges. d. Wiss. 1878; *Nawrotzki*, Zbl. f. med. Wiss. 1878, 1879.

[2] *Dieden*, Zeitschr. f. Biologie. 1916, Bd. 66, S. 387.

[3] *Ehrmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 137.

[4] *Loewy*, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 76, S. 243.

[5] *Dieden*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915, Bd. 117, S. 179.

[6] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1877, Bd. 15, S. 482. Auch die Drüsensekretion der überlebenden Schleimhaut des exstirpierten Magens wird durch Pilocarpin angeregt; vgl. *Ehrmann*, Beiträge zur Path. u. Therap. der Ernährungskrankheiten 1912, Bd. 3, und *Bönheim*, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 90, S. 129.

gilt das gleiche (*Trümpy* und *Luchsinger*[1]). Das Physostigmin fand *Luchsinger* bei der Injektion ins Blut nach Isolierung der Schweißdrüsen von ihrem Centrum unwirksam und nur bei direkter Injektion unter die Pfotenhaut rief es spontan Sekretion hervor. Dieser Befund kann aber nach den auf S. 170 dargelegten Eigenschaften des Physostigmins nicht überraschen, da dieses Gift zwar überall eine hochgradige Steigerung der Erregbarkeit in den Endapparaten hervorruft, aber im Gegensatz zu Pilocarpin und Muscarin nicht selbst unmittelbar erregend wirkt.

Es entspricht dem peripheren Angriffspunkte dieser Gifte, daß nach subcutaner Injektion von Pilocarpin eine lokale Schweißsekretion dem allgemeinen Schweißausbruch vorangehen (*Cloetta* bei *Luchsinger*[2]) und nach kleinen Mengen auf die Umgebung der Injektionsstelle beschränkt bleiben kann (*Strauß*[3]), und daß anderseits subcutane Injektion geringer Atropindosen das Schwitzvermögen nur lokal aufhebt.

Dem Pilocarpin ähnlich wirken das Arecolin, das Alkaloid der Arecanuß, sowie das Nigellin aus dem Samen von Nigella sativa (*Pellacani*[4]). Diese Substanzen haben aber keine praktische Bedeutung.

Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin.

Der Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin ist nach den Untersuchungen von *Luchsinger*[5] an den Schweißdrüsen wie an den Speicheldrüsen (vgl. S. 183) ein doppelseitiger; doch überwiegt die Affinität des Atropins zum Nervenendapparat so sehr, daß es nur nach Anwendung einer nicht zu großen Atropindosis noch gelingt, die Schweißsekretion durch Pilocarpin wieder anzuregen, während auch die mächtigste Pilocarpinwirkung durch Atropin leicht aufgehoben wird.

Nicotin.

Das Verhalten des Nicotins zur Innervation der Schweißdrüsen stimmt völlig überein mit den übrigen Erfahrungen über den Angriffspunkt dieses Giftes an den Zwischenstationen des vegetativen Nervensystems. *Luchsinger* fand Nicotin nach vorheriger Durchschneidung des Ischiadicus nicht mehr oder nur andeutungsweise wirksam. Da nun nach den Feststellungen *Langleys*[6] die sudoriparen Fasern ihre Zwischenstationen im Grenzstrang haben, und eine weitere peripherer gelegene Umschaltung nicht stattfindet, so stimmt der Befund *Luchsingers* damit überein, daß die anfänglich erregende Wirkung des Nicotins an diesem typischen Angriffspunkte lokalisiert ist.

Centrale Wirkung der Drüsengifte.

Neben ihrer peripheren Wirkung auf die Schweißsekretion erregen Nicotin, Physostigmin und Pilocarpin auch die spinalen Schweißcentren. *Luchsinger* konnte dies dadurch nachweisen, daß er die am Rücken injizierten Gifte auch nach Absperrung des vergifteten Blutes von der betreffenden Extremität mittels Arterienligatur noch wirksam fand. Diese centrale Wirkung der Drüsengifte ist analog der anderer central erregender Substanzen, wie Campher, Pikrotoxin und vieler anderer, aufzufassen, denn sowohl Pilocarpin als auch Nicotin und Physostigmin erregen anfänglich das Rückenmark, was sich in Dyspnöe und nach toxischen Dosen in Krämpfen äußert und besonders beim Pilocarpin längere Zeit andauert, während die Erregung nach Nicotin rascher in Lähmung umschlägt (*Harnack* und *Hans Meyer*[7]). Es ist begreiflich, daß die Steigerung der centralen Impulse bei gleichzeitiger Erregung der Nervenendapparate besonders wirksam sein muß. Ins-

---

[1] *Trümpy, Luchsinger, Pflügers* Arch. 1878, Bd. 18, S. 503.
[2] *Cloetta* bei *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 15.
[3] *Strauß*, Comptes rend. Paris 1879.
[4] *Pellacani*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 440.
[5] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 15.
[6] *Langley*, Journ. of Physiol. 1891, Bd. 12, S. 347 und 1895, Bd. 17, S. 296.
[7] *Harnack* u. *Hans Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12, S. 366.

besondere gilt dies für das Physostigmin, welches in der Peripherie nur die Erregbarkeit der Endapparate erhöht.

Pilocarpin. Die therapeutische Anwendung der chemischen Erregungsmittel der Schweißsekretion (Diaphoretica oder Hidrotica) ist heute eine sehr beschränkte; von den genannten Substanzen kommt als Schwitzmittel nur das Pilocarpin, als Anthidroticum in erster Linie das Atropin in Betracht.

Vorkommen. Das Pilocarpin findet sich in den Jaborandiblättern, die von verschiedenen Pilocarpusarten stammen. Es kommt in den Blättern von Pilocarpus Jaborandi neben einem zweiten Alkaloid Pilocarpidin vor, welches dem Pilocarpin analog, aber bedeutend schwächer wirkt (*Harnack*[1]). Die Wirkung der Blätter selbst, die in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts aus Brasilien eingeführt wurden, hat sich als unzuverlässig erwiesen, vielleicht weil sich in ihnen ein basisches Zersetzungsprodukt des Pilocarpins, Jaborin, bildet, welches Atropinwirkungen besitzt. Dasselbe findet sich auch in unreinen Pilocarpinpräparaten. Der Gebrauch der Blätter ist deshalb mit Recht verlassen. Das Pilocarpin wird als salzsaures Salz zu 0·005—0·01 *g*, meist in Form subcutaner Injektion angewandt (0·02 *g* Maximaldosis pro dosi, 0·04 *g* pro die).

Drüsenwirkungen. 10—15 Minuten nach der Injektion rötet sich die Haut, und es tritt eine außerordentliche Schweißproduktion ein. Die Wirkung hält ungefähr 2 Stunden an und kann dem Organismus während dieser Zeit bis 2 *kg* Schweiß entziehen. Fast immer wird der Schweißausbruch von einer Steigerung der Speichelsekretion begleitet, oder die letztere geht sogar dem Schweißausbruch etwas voraus und überdauert ihn auch. In den meisten Fällen ist die Speichelsekretion nicht so hochgradig, daß sie eine Störung bedeutet; doch kommt es auch vor, daß die Wirkung auf die Speicheldrüsen die auf die Schweißsekretion erheblich übertrifft, ja sogar allein eintritt. Auch die Sekretion aller anderen wahren Drüsen ist gesteigert, so die der Tränendrüsen, der Bronchial- und Trachealdrüsen. Von diesen Sekretionsstörungen besitzt die Wirkung auf die Bronchialdrüsen insofern praktische Bedeutung, als sie bei dazu disponierten Personen die Gefahr des Lungenödems bedingen kann. Auf die Nieren- und auf die Milchsekretion wirkt das Pilocarpin nicht nachweisbar ein.

Nebenwirkungen. Während sich eine Sekretionssteigerung durch Muscarin und Nicotin erst zugleich mit anderen gefährlichen Symptomen erzielen läßt, tritt sie nach Pilocarpin im allgemeinen als erste Wirkung und nach so kleinen Gaben auf, daß von den Wirkungen auf die parasympathischen Endapparate keine Gefahren drohen. In seiner Wirkung auf diese schließt sich das Pilocarpin enge an das Muscarin und Nicotin an; wir erinnern an die Wirkungen am Auge (S. 172), auf den Darm (S. 208) und auf den Uterus, die den Wirkungen des Muscarins analog sind, während die Herzwirkung des Pilocarpins mit der des Nicotins (vgl. S. 270) identisch ist. Diese „Nebenwirkungen" stören

[1] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 20, S. 439; *Marshall*, Journ. of Physiol. 1904, Bd. 31, S. 120.

die Pilocarpinanwendung oft in unerwünschter Weise, insbesondere kommen Pupillen- und Sehstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen oft genug vor, seltener Kolik und Durchfälle. Da schon therapeutische Pilocarpingaben den Uterus zur Contraction anregen, so darf das Mittel Graviden nicht gegeben werden.

Auf das Centralnervensystem wirkt Pilocarpin anfänglich erregend; die darauffolgende Lähmung der Gefäßnerven- und Respirationscentren tritt im Tierexperimente erst nach weit größeren Gaben ein, als die periphere Wirkung auf die Schweißsekretion; doch mag der Kollaps, den man mitunter am Menschen bei Anwendung zu großer Pilocarpingaben beobachtet hat, mit dieser centralen Lähmung im Zusammenhang stehen. Es verbietet sich deshalb, über Gaben von 0·01 *g* Pilocarpin hinauszugehen.

Durch den starken Gewebszerfall während der lebhaften Drüsentätigkeit bedingt das Pilocarpin eine Erhöhung des Stoffumsatzes (*Eichelberg*[1]). Beim hungernden Tier beträgt die Steigerung der Kohlensäureausscheidung während der Sekretion aber doch nur etwa 9% (*Frank* u. *Voit*[2]). Sie ist also nicht sehr beträchtlich, kann aber doch wohl bei der „zehrenden" Wirkung der Schwitzprozeduren in Betracht kommen (*Schwenkenbecher* u. *Inagaki*[3]).

Andere Diaphoretica. Neben dem Pilocarpin kommen als medikamentöse Diaphoretica nur die Salicylate und andere Antipyretica in Betracht. Sie wirken auf dem Wege der Wärmeregulierung, d. h. von jenen höheren Centren aus, welche den spinalen Schweißcentren vorstehen.

Indikationen der Diaphorese. Man verwendet jetzt seltener die medikamentösen Schwitzmittel und zieht es vor, die Schwitzkuren durch äußere Wärmezuführung auf reflektorischem Wege einzuleiten (Schwitzbäder etc.). Die Einleitung der Diaphorese kann die Ausscheidung harnfähiger Substanzen durch die Haut oder eine Entwässerung des Organismus bezwecken. Abgesehen von diesen wissenschaftlich begründeten Indikationen[4] werden Schwitzkuren durch Wärmestauung vielfach rein empirisch angewandt, z. B. im Beginn von Infektionskrankheiten, in der Absicht, bakterielle Gifte zur Elimination zu bringen, sowie bei einer Reihe leichterer fieberhafter Infektionen, Bronchitiden etc. zur „Ableitung auf die Haut". Wahrscheinlich hat die Erfahrung, daß das Abklingen der Krankheitserscheinungen bei vielen Infektionskrankheiten (Krise) mit heftigem Schweißausbruch zusammenfällt, zu der Vorstellung geführt, daß die Besserung auf diesem beruhe.

Funktionelle Entlastung der Nieren. Von gesicherter therapeutischer Bedeutung ist dagegen die Anregung einer kräftigen Diaphorese bei akuter oder chronischer Insuffizienz der Nierentätigkeit. Zwar vermag die Hautausscheidung, selbst bei profuser Schweißsekretion, kaum mehr als 1 *g* Stickstoff in Form von Harnstoff und anderen N-haltigen Substanzen zu eliminieren, und diese funktionelle Entlastung der Nieren erscheint verhältnismäßig gering. Dagegen kann der Kochsalzausfuhr durch den Schweiß bei stockender Harnsekretion und drohender Urämie eine größere Bedeu-

---

[1] *Eichelberg,* Inaug.-Diss. Marburg 1903.

[2] *Frank* u. *Voit,* Ztschr. f. Biol. 1903, Bd. 44, S. 111; *Kelemen,* Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 98, S. 135.

[3] *Schwenkenbecher* u. *Inagaki,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.

[4] Vgl. darüber *Schwenkenbecher,* Medizinische Klinik 1913, Nr. 30.

tung zukommen. Sie kann während eines Schwitzbades bis 2 *g* NaCl betragen (*Tachau*[1]). Dabei hat man öfters die Erfahrung gemacht, daß sich eine Besserung der Diurese an die Anregung der Schweißsekretion — auch unabhängig von den mechanischen Folgen, z. B. aufgehobener Kompression der Nierenvenen durch Ascites — anschließen kann. Es erinnert dies an die auf S. 395 angeführte Tatsache, daß ein Übermaß von Salzen im Blute in gewissen Zuständen zu einem Stocken der Diurese führen kann, die dann bei Salzentziehung in der Nahrung wieder in Gang kommt; in ähnlicher Weise mag auch die Salzentziehung durch den Schweiß wirken.

Entwässerung des Blutes.

Zur Entwässerung des Blutes bei hydropischen Zuständen kann die Diaphorese gleichfalls als letztes Mittel herangezogen werden. Doch wird man bei Herzkranken wegen der Gefahr des Kollapses milde physikalische Schwitzprozeduren[2] der Anwendung des Pilocarpins vorziehen. Die Rolle des Pilocarpins und der Schwitzkuren als „Absorbens", um die Resorption von Exsudaten, auch von Blutergüssen in die vordere Augenkammer, Glaskörpertrübung u. s. w. zu begünstigen, beruht wohl auf der vorübergehenden Eindickung des Blutes infolge der raschen und sehr beträchtlichen Wasserentziehung, die bis 1 *l* und mehr betragen kann. Da die Schweißsekretion unter Nerveneinfluß steht, so ist durch sie eine Entwässerung des Blutes auch dann noch zu erzielen, wenn die Gewebe nicht sehr wasserreich sind und Diuretica infolgedessen versagen. Das vermehrte Nachströmen von Gewebs- und Lymphflüssigkeit kann Krankheitsprodukte eliminieren.

***Unterdrückung** der Schweißsekretion.*

Atropin.

Zur Unterdrückung profuser Schweißsekretion, z. B. der nächtlichen Schweiße der Phthisiker, kann das Atropin in der Gabe von 0·5—1·0 *mg* mit Vorteil verwendet werden, meist in Form der subcutanen Injektion. Da die Hemmung der Drüsensekretionen die erste Wirkung des Atropins darstellt, so brauchen, abgesehen von Trockenheit des Mundes und des Halses (Durstgefühl), andere Atropinwirkungen dabei noch nicht aufzutreten. Bei Steigerung der Gaben oder öfterer Wiederholung derselben stellen sich aber auch die anderen Atropinwirkungen in störender Weise ein.

Agaricinsäure.

Dem Atropin analog an den peripheren Endapparaten der sudoriparen Fasern wirkt auch die Agaricinsäure (Cetylcitronensäure) aus dem seit langer Zeit als schweißmindernd bekannten Lärchenschwamm Polyporus officinalis. Sie ist als der wirksame Bestandteil der unreinen Präparate des Handels anzusehen, die unter dem Namen Agaricin insbesondere gegen die Schweiße der Phthisiker angewandt werden (0·005—0·01 *g* vom Magen aus bis 0·1 Maximaldosis pro dosi). *Hofmeister*[3] hat festgestellt, daß die in größeren Gaben narkotisch wirkende Substanz, deren übrige Giftwirkungen keinerlei pharmakologische Verwandtschaft mit dem Atropin zeigen, in bezug auf die Schweißsekretion wie ein schwaches Atropin wirkt, u. zw. schon in

---

[1] *Tachau*, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1912, Bd. 107, S. 305.
[2] Über die Hautausscheidung in permanenten warmen, thermisch indifferenten Bädern vgl. *Rieß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 1.
[3] *Hofmeister*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 25, S. 189.

relativ ungiftigen Gaben. Die bei Behinderung der Wärmeabgabe sonst an der Katzenpfote eintretende Schweißsekretion wird aufgehoben; die Wirkung ist eine periphere, da auch die Reizung des durchschnittenen Ischiadicusstumpfs nach Agaricinsäure unwirksam wird. Subcutan kann die Agaricinsäure nicht angewandt werden, da sie lokal reizend und entzündungserregend wirkt.

Camphersäure.

Weiterhin ist auch die Camphersäure, ein Oxydationsprodukt des Camphers, zu 1·0—2·0 *g* gegen Nachtschweiße in Gebrauch. Experimentelle Untersuchungen über ihre Wirksamkeit haben aber nur negative Resultate ergeben (*M. Vejux Tyrode*[1]).

Zur Beseitigung örtlicher Hyperhidrose (namentlich des Fußschweißes) können Adstringentien (Gerbsäurepräparate) und adstringierende Antiseptica (Formaldehyd) dienen.

[1] *M. Vejux Tyrode,* Arch. internat. de Pharmacodynamie 1908, Bd. 18, S. 393.

Pharmakologie des Stoffwechsels.

In der beharrenden Gestalt des Organismus sind die sie bildenden und unterhaltenden Stoffe und Kräfte in dauernd wechselndem Fluß. Hält auch der entwickelte Organismus — von gelegentlichen Schwankungen abgesehen — die Summe seiner integrierenden Bestandteile fest (Konstanz des Gewichts und der chemischen Zusammensetzung), so geschieht dies doch nur durch periodische Aufnahme und Aneignung von Stoffen zum Ersatz des ununterbrochen abfließenden Materials seiner zerfallenden oder absterbenden Teile (Assimilation und Dissimilation); denn das Lebende ist in ununterbrochenem Sterben. Wir sprechen daher von Stoffbilanz, vom Gleichgewicht des Stoffwechsels und von positiver Stoffbilanz, wenn mehr angesetzt als abgegeben, von negativer, wenn mehr abgegeben als angesetzt wird. In diesem Stoffwechsel bewegen sich alle den Körper zusammensetzenden chemischen Verbindungen; am trägsten fließen die unorganischen Gerüstsubstanzen (Mineralbestandteile), aber auch sie fließen alle und bedürfen daher jede eines dem — wenn auch noch so geringen — Verlust entsprechenden Ersatzes, wenn das gesamte organische Gefüge erhalten bleiben soll („Gesetz des Minimums"). Am lebhaftesten ist der Wechsel der oxydablen organischen Verbindungen, von denen wir als wichtigste die Eiweiß-, die Fett- und die zuckerartigen Stoffe in Betracht ziehen; vermöge ihrer Oxydationsfähigkeit sind sie Träger und zugleich Opfer der chemischen Energie, die mit ihnen in den lebenden Organismus eintritt, um fast vollständig in Form von Wärme und Arbeit aus ihm zu entweichen. *Stoff- und Energiewechsel.*

Die chemischen Spaltungs- und Oxydationsvorgänge haben theoretisch eine doppelte Bedeutung:

1. Zerfall von Protoplasma als Folge der natürlich begrenzten Lebensdauer aller Zellen: Sterbestoffwechsel (Abnutzungsstoffwechsel, Baustoffwechsel), der ohne Rücksicht auf die dabei unvermeidlich frei werdende Energie abläuft. Besonders deutlich ist er bei dem Zerfall der calorisch nicht merklich in Betracht kommenden Zellkernsubstanzen oder der Hautepithelien etc. *Abnützungsstoffwechsel*

2. Zerfall von ersetzbarem Protoplasmainhalt zur Entbindung der für das Leben erforderlichen Energie (Wärme und Arbeit): Funktions- oder Arbeitsstoffwechsel (Betriebsstoffwechsel), ohne Einschmelzung der Formindividuen. Nach Umfang und Geschwindigkeit ist der Arbeitsstoffwechsel der bei weitem stärkere; er entspricht im großen und ganzen dem Nahrungsstoffwechsel, er ist mit anderen Worten das Resultat von Dissimilation oder katabolischen (abbauenden) und von Assimilation oder anabolischen (aufbauenden) Vorgängen in den Körperzellen. *und Arbeitsstoffwechsel*

bedingen den Energiewechsel. Der gesamte Stoffwechsel bedingt also den Energie- oder Kraftwechsel im Organismus.

Der Energiewechsel wird gemessen direkt physikalisch an den zugeführten und abgegebenen Calorienwerten oder indirekt durch die chemische Bestimmung von Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe[1].

Die Größe des Energiewechsels Die Größe des Energieumsatzes kann in weiten Grenzen schwanken, je nach den äußeren und inneren Bedingungen, unter denen der Organismus steht, und je nach seiner Arbeitsleistung. Ein gewisses Minimum aber ist zur Erhaltung der Eigenwärme, der Herzarbeit, der Atmung u. s. w. notwendig; reicht dazu der Arbeitsstoffwechsel nicht aus, so schmelzen die Organe ein. Eine strenge Scheidung ist aber nicht möglich, weil in den Organen selbst Reservestoffe aufgespeichert sind, die bei unzureichender Nahrung zunächst abgegeben werden, u. zw. in erster Linie Kohlenhydrat, dann Fett, zuletzt Eiweißstoffe; und erst wenn dieser Vorrat aufgebraucht ist, beginnt der deutlich verstärkte Zerfall von Zellen.

ergibt den Umfang des Stoffumsatzes, Die Messung des Energiewechsels gibt im allgemeinen ein Maß auch für die jeweilige Höhe des Stoffumsatzes; nicht aber über die Art und Größe der Einzelbeteiligung der Hauptstoffe: Eiweiß, Fett, Kohlenhydrat; bei gleichbleibendem Energieresultat des Gesamtstoffwechsels können diese seine Hauptsummanden in sehr verschiedener Weise beteiligt sein; sie können einander nach ihrem Energiewerte unter Umständen vertreten, und eine abnorm vermehrte oder verminderte Zersetzung und Oxydation des einen Körperbestandteiles kann durch das entgegengesetzte Verhalten der anderen kompensiert werden. Da dabei nur dem Energiegehalt, nicht aber der Masse nach gleiche Stoffmengen ins Spiel kommen — nach *Rubner* entsprechen energetisch 100 *g* Fett rund 230 *g* Glykogen und 235 *g* trockenem Muskeleiweiß oder 980 *g* Fleisch — so kann bei gleichbleibendem Kraftwechsel der Körper an organischer Stoffmasse zunehmen oder auch abnehmen, je nachdem er z. B. größere Mengen Kohlenhydrat oder geringere — calorisch aber gleichwertige — Mengen Fett ansetzt oder einschmilzt; und umgekehrt kann er bei gleichbleibender Stoffmasse, d. i. gleichbleibendem Körpergewicht, einem wechselnden Energieumsatz unterliegen, wenn er z. B. 100 *g* Körperfett verbrennt und dafür 100 *g* Kohlenhydrat ansetzt, also mehr Calorien abgibt als einnimmt. Die Messung des Kraftwechsels ergibt also nur den Umfang des Stoffumsatzes, aber nicht die Richtung seiner Bilanz. *aber nicht die Richtung seiner Bilanz.* Der vielgebrauchte Ausdruck: Anregung des Stoffwechsels ist daher keineswegs eindeutig; es kann gemeint sein — und das ist wohl am häufigsten die therapeutische Absicht:

Übersicht: **1.** Die Höhe des Kraftwechsels zu steigern, d. h. Wärmebildung und Organfunktionen und damit die Gesamtintensität und

---

[1] Methoden und Berechnung s. *Magnus-Levy* in *Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1. S. 200 ff., sowie *Durig*, Über den Erhaltungsumsatz. Denkschriften. Akad. Wiss. Wien. 1909. Bd. 86. S. 116; *Abderhaldens* Handb. der biochem. Arb.-Methoden. Berlin u. Wien 1913. Untersuchung des Stoffwechsels nervöser Centralorgane (Froschrückenmark): *H. Winterstein* u. Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1917—19, Bd. 100, 101, 105.

Geschwindigkeit aller Lebens- und Absterbeprozesse zu verstärken; mit anderen Worten: in der Zeiteinheit mehr oxydables Material zur Verbrennung zu bringen — zunächst ganz abgesehen von der dabei resultierenden Stoffbilanz. Wenn man mit *Rubner* annimmt, daß ein jedes Zellprotoplasma während seines Lebens nur eine ziemlich bestimmt begrenzte Energiemenge umzusetzen vermag, d. h. nach Erledigung dieses ihm zugemessenen Energiewechselpensums abgenutzt ist und zerfällt, so liegt es auf der Hand, daß eine therapeutische Beschleunigung des Energiewechsels schnelleres Absterben der schon „altersschwachen“ oder irgendwie krankhaft geschwächten Zellen herbeiführen wird und infolgedessen lebhafteres Nachwachsen der gesunden jungen Ersatzgeneration. Es kann so ein Reinigungs- und Regenerationsvorgang bewirkt werden, durch den ungeeignete Elemente aus dem Körper ausgestoßen werden. In solch einem Regenerationsvorgang dürfte in erster Linie der Nutzen all derjenigen therapeutischen Maßregeln zu suchen sein, die auf indirektem Wege (Hautreize, Seebäder, Klima[1], Sport, Massage) den Kraftwechsel zu vermehren trachten. Auch die pharmakologischen Erregungsmittel des Centralnervensystems gehören hierher, sofern sie die Muskelarbeit erleichtern oder anregen: Strychnin, Coffein, Alkohol in kleineren Gaben, kurz alles, was man gemeinhin als „Excitantia nervina“ bezeichnet hat.

Beschleunigung des Energiewechsels.

Direkt wird eine regenerierende „Auslese“, d. h. ein Ausmerzen der widerstandsunfähigen, degenerierten oder sonstwie geschwächten Körperzellen durch solche physikalische oder chemische Eingriffe erreicht werden, die zwar alle oder die meisten Zellen gleichmäßig betreffen, von den gesunden aber ohne merklichen Schaden ertragen werden, während die kranken Zellen dem Anstoß erliegen; ähnlich wie es bei örtlichen Ätzungen gelingt, durch gewisse „milde“ Ätzmittel, z. B. Milchsäure, das kranke Gewebe zu zerstören, ohne dabei das gleichzeitig mitbehandelte gesunde zu schädigen. Von den in diesem Sinne wirksamen Agenzien werden zunächst die physikalisch-chemischen — Wärme und strahlende Energie — in Betracht zu ziehen sein, freilich hier nur in beschränktem Maße; in eingehender Weise aber die Schwankungen des osmotischen Spannungszustandes der Gewebszellen, d. h. ihres Wasser- und Salzgehaltes. Darauf beruhen unter anderen auch mancherlei volkstümliche „Blutreinigungskuren“, Trinkkuren, Durstkuren u. dgl. m.

Rückbildung pathologischer Gewebe

durch „allgemeine“ Beschleunigung des Energiewechsels.

Während eine „osmotische“ Reizung alle Zellen des Körpers als Ganzes betrifft und das chemische Gleichgewicht der ganzen Zellen als Elementarorganismen durch physikalisch-chemische Massenwirkung stört und ihre Funktion ändert, gibt es auch rein chemische Mittel, die in einer — man möchte sagen — feineren, nicht weiter analysierbaren Weise nur gewisse chemische Reaktionen im Protoplasma beschleunigen oder verlangsamen, ohne

Specifische Veränderungen des Stoffwechsels

---

[1] Vgl. Wirkung des Seeklimas und der Seebäder von *Loewy* und *Fr. Müller*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 7, und Zeitschr. f. Balneologie, Klimatologie etc. 1910, Bd. 3, S. 1.

sonst sein Gefüge zu ändern, die also als specifische Katalysatoren für die Stoffwechselprozesse betrachtet werden könnten. Dahin rechnen wir gewisse Drüsenprodukte, namentlich das der Schilddrüse, und in beschränktem, gegensätzlichem Sinne das Chinin.

„Anregung" des Stoffwechsels

2. Einen ganz anderen Erfolg hat man mit der „Anregung des Stoffwechsels" im Auge, wenn es gilt, den Stoffansatz zu steigern, sei es, einen kräftigeren und rascheren Ansatz bei jugendlichen, wachsenden Individuen, sei es, einen besseren Ernährungszustand (Vorrat an Reserve- und Leistungsstoffen) bei schlecht ernährten Erwachsenen (Rekonvaleszenten, Kranken etc.) zu erreichen. Da kommt es nicht darauf an, den Kraftwechsel, d. h. den Abbau, die Oxydationen und Spaltungen, zu beschleunigen, sondern eher und soweit es überhaupt möglich ist, zu mäßigen oder zu überkompensieren. Tatsächlich allerdings wird in der Regel dabei auch der Energiewechsel gesteigert, unter Ansatz von Organeiweiß. Außer rein diätetischen und den Appetit, die Resorption und Verdauung fördernden Mitteln (Mastkuren mit Anwendung von Muskelarbeit) kommt hier eine Reihe specifisch den Stoffwechsel beeinflussender pharmakologischer Agenzien in Betracht, durch die in einer — einstweilen ebenfalls nicht verständlichen — Weise der synthetische Anbau, die assimilatorischen Prozesse verstärkt werden, und ein Zustand herbeigeführt wird, ähnlich dem des jugendlichen noch wachsenden Organismus[1] oder der von erschöpfender Krankheit sich erholenden Rekonvaleszenten[2].

unter Ansatz von Organeiweiß

bei beschleunigtem Zerfall anderer Elemente.

In stärker wirkenden Graden oder gar in vergiftenden Dosen schädigen dieselben Stoffe das Zellprotoplasma und bewirken ein rasches Absterben desselben, einen beschleunigten Zerfall: beide, die erhaltende und die zerstörende Wirkung, können, entsprechend der verschiedenen Widerstandskraft der Körperzellen, unter Umständen nebeneinander einhergehen, wodurch manche „specifischen" Heilerfolge vielleicht ihre Erklärung finden.

Veränderte Stoffverteilung als Resultat.

Im übrigen kann eine derartige, teils schonende, teils schädigende Stoffwechselwirkung so wenig intensiv oder auch auf nur so wenige besonders empfängliche Teile des Organismus beschränkt sein, daß der Effekt im Gesamtresultat des Stoff- und Kraftwechsels überhaupt gar nicht zum Ausdrucke kommt und sich der Messung entzieht. Aber die klinische Beobachtung über eingetretene Änderungen in der Stoffverteilung im Körper (Resorption von Exsudatmassen, von Tumoren, von Bindegewebswucherungen u. dgl.) gibt dann doch genügende Anhaltspunkte zur Annahme einer „Stoffwechselwirkung". Die hierhergehörigen Stoffe wollen wir aus später zu erörternden Gründen kurz als Gruppe der oxydationshemmenden Stoffe bezeichnen.

Änderung der Stoffbilanz einzelner Bestandteile.

3. Endlich kann eine Änderung des Stoffwechsels ins Auge gefaßt werden, die sich nur oder doch vorwiegend nur auf

---

[1] Vgl. auch Über den Stoffwechsel während der Schwangerschaft. *Hoffström*, Acad. Abh. der Univ. Helsingfors. Leipzig 1910.
[2] *Lüthje* u. *Berger*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81, S. 278.

bestimmte Bestandteile oder Spaltprodukte des Körperprotoplasmas bezieht. Das wird deshalb noch einer besonderen Besprechung zu unterziehen sein[1].

Wirkung der Funktion auf den Energiewechsel: ***mittelbare*** *(indirekte) Stoffwechselwirkung.*

Soweit die Funktion der Zelle vom Nervensystem abhängt, ist selbstverständlich auch ihr Stoffwechsel auf diesem Wege beeinflußbar; denn jeder Funktion, jeder Zelleistung liegt ein katabolischer, ein Abbauvorgang, zu grunde, dem alsbald der anabolische Ersatz kompensierend und oft sogar überkompensierend folgt. Die reaktive Kompensation und Überkompensation sind wir zu analysieren und zu erklären nicht im stande; sie ist ebenso wie das Wachstum ein wesentliches Merkmal des Lebens und nur aus ihm heraus zu begreifen.

Organarbeit.

Das bekannteste Beispiel von Überkompensation ist der Wachstumreiz, der Eiweißansatz, den anhaltende und angestrengte Muskelarbeit an der Muskulatur bewirken kann (*Caspari, Bornstein, Loewy*[2]), wobei als unterstützend allerdings auch die jeweils automatisch verstärkte Blut- und Nährstoffversorgung der arbeitenden Organe mit in Betracht kommt. Umgekehrt verfallen Organe, die zur Untätigkeit gezwungen sind, der Atrophie.

Bemerkenswert ist es, daß eine passive, d. h. eine nicht durch gesteigerte Funktion des Organs bedingte Hyperämie den Stoffumsatz — gemessen am Sauerstoffverbrauch — nicht vermehrt[3].

Zu den vom Nervensystem beherrschten Stoffwechselvorgängen gehört auch die chemische Regulation zur Erhaltung der Eigenwärme; sie wird später (s. Pharmak. d. Wärmehaushalts) besonders berücksichtigt werden[4].

---

[1] Diese hier gegebene Übersicht ist schematisch und einigermaßen willkürlich, da sie nur einige der verbindenden und der unterscheidenden Seiten der pharmakologischen Stoffwechselbilder hervorhebt. Von anderen Gesichtspunkten aus wird man auch andere Gruppierungen vornehmen können.

In der Physiologie pflegt man zu unterscheiden den „Erhaltungsumsatz" (Grundumsatz, Ruhestoffwechsel), d. i. den bei völliger Körperruhe am fastenden Menschen ablaufenden Kraftwechsel, von dem durch bestimmte Arbeit der Organe bedingten Zuwachs, dem „Leistungsumsatz". In dem „Erhaltungsumsatz" ist außer dem rein vegetativen „Sterbestoffwechsel" auch ein großer Teil des „Funktionsstoffwechsels" (Herz, Atmung, Drüsen, Wärmebildung etc.) enthalten. Die beiden Komponenten werden aber durch pharmakologische Agenzien in ganz verschiedenem Grade und Sinne beeinflußt; Mittel, die den elementaren „Sterbestoffwechsel", d. h. die Geschwindigkeit des Lebensablaufes an sich beeinflussen, wie z. B. Arsenik, brauchen nicht merklich den „Funktionsstoffwechsel" zu ändern, und umgekehrt lassen funktionsändernde Mittel (Narkotica, Nerven-, Herzgifte etc.) an sich den „Sterbestoffwechsel" im allgemeinen unberührt und steigern oder mindern den Kraft- und Stoffumsatz („Leistungsumsatz") zunächst nur in den zu verstärkter oder geschwächter Leistung gebrachten Organen. Deshalb erscheint uns die begriffliche Unterscheidung vom „Sterbe-" und vom „Funktionsstoffwechsel" für das Verständnis pharmakologischer Stoffwechselwirkungen erforderlich.

[2] *Caspari, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 83; *Bornstein,* ebenda; *Loewy, Dubois'* Arch. 1901.

[3] *Barcroft* u. *Müller*, J. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 259: Versuche an der Gland. submaxillaris; zehnfach verstärkte Durchblutung infolge von Yohimbin-Gefäßerweiterung änderte nichts am Sauerstoffverbrauch, Anregung der Speichelsekretion infolge von Chordareizung aber steigerte ihn siebenfach.

[4] Verhalten des Gesamtstoffwechsels beim Warmblüter nach Durchtrennung des Brustmarks und der Vagi: *H. Freund* u. *E. Grafe. Pflügers* Arch. 1917.

Unmittelbare (direkte) Stoffwechselwirkungen.

Abgesehen von diesen mittelbaren Einflüssen des Nervensystems müssen alle physikalischen oder chemischen Änderungen („Reize"), die die Körperzellen unmittelbar treffen, auch ihren Chemismus, d. h. Stoff- und Energiewechsel beeinflussen. Praktisch kommt dabei in Betracht zunächst:

1. Die Eigenwärme der Organe.

Temperatur der Organe.

Bei allen chemischen Wechselwirkungen wird bekanntlich die Reaktionsgeschwindigkeit durch Temperaturerhöhung gesteigert, u. zw. nach *van't Hoff* für je 10^0 C etwa verdoppelt bis verdreifacht. Das annähernd gleiche Verhältnis trifft auch innerhalb bestimmter Temperaturgrenzen für biologische Vorgänge (*Linser* u. *Schmid, Matthes, Kanitz*[1] u. a.) zu und spricht sich aus als sekundäre kumulative Stoffwechselerhöhung, Beschleunigung bei jeder Überhitzung und umgekehrt als Herabsetzung, Verlangsamung bei starker Abkühlung des Körpers (*Rumpff*[2]).

Überwärmung oder Unterkühlung des Körpers kann übrigens auch indirekt durch Gifte herbeigeführt werden, die die Nervencentren der Wärmeregulation erregen (Cocain, Tetrahydronaphthylamin, Atropin) oder betäuben (Narkotica, namentlich Alkohol, Chloral und zum Teil die Antipyretica). Dieser Hinweis wird hier genügen[3].

2. Licht (strahlende Energie).

Chemisch wirksame Strahlen.

Natürliche Belichtung wirkt mittelbar auf den Stoffwechsel, sofern sie durch das Auge dem Centralnervensystem dauernd Erregungen zuführt, wodurch Muskelspannungen und Bewegungen ausgelöst und möglicherweise auch andere Lebensvorgänge angeregt werden; z. B. nach *Marti* u. *Kronecker*[4] die Bildung der roten Blutkörperchen. Ein unmittelbarer Einfluß auf den Zellchemismus der höheren Tiere hat sich aber nur von den blauvioletten und ultravioletten Strahlen nachweisen lassen, die, wie auf alle chemischlabilen Substanzen, so auch auf Enzyme und auf lebendes Protoplasma zerstörend einwirken. Ihre Kraft wird in der „Lichttherapie" unter Benutzung besonders geeigneter Lichtquellen (elektrisches Bogenlicht etc.) systematisch verwendet (Finsenbehandlung von Lupus, Carcinom u. s. w.).

Fluorescierende Stoffe.

Ähnlich ist die Wirkung der von fluorescierenden Stoffen absorbierten Lichtenergie: die mit ihr beladenen fluorescierenden Substanzen, wie Chinin, Eosin, Acridin u. a., zersetzen, solange die Lichtquelle fließt, das Protoplasma

---

Bd. 168 (vgl. S. 521). Entfernung des Groß- oder Mittelhirns erzeugt beim Frosch eine tagelang anhaltende Erhöhung des Gaswechsels und der Wärmebildung: *K. Hannemann*, Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 53.

[1] *Linser* u. *Schmid*, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1904, Bd. 79, sonst. Lit. bei *Matthes* im Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. 1907, Bd. 2; *Aristides Kanitz*, Z. für Elektrochemie. 1907, Nr. 44; *J. Loeb* u. *Ewald* (Herzfrequenz als Funktion d. Temp.), Bioch. Z. 1913, Bd. 58, 177; *A. Pütter*, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1914, Bd. 16.

[2] *Rumpff, Pflügers* Arch. 1881, Bd. 33.

[3] Über den Stoffwechsel unter dem Einfluß beider Gruppen vgl. Lit. bei *Loewi* in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] *Marti* u. *Kronecker*, Verh. d. 15. Kongr. f. inn. Med. 1897.

lebender Zellen und andere sehr empfindliche Körper, z. B. Toxalbumine, Enzyme u. dgl.; wahrscheinlich ist dabei ionisierter Sauerstoff das zerstörende Instrument (*v. Tappeiner* und *Jodlbauer*, *Straub*[1]). Auch davon wird therapeutisch Gebrauch gemacht, indem die zu ätzenden Stellen der Körperoberfläche mit 0·1—5 %iger Eosinlösung bepinselt und dem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

Unmittelbar meßbare und fast augenblicklich eintretende Wirkung der Fluorescenz beobachtet man am isolierten, mit *Ringer*-Flüssigkeit gespeisten Froschherzen, dessen Nerveneinrichtungen, insbesondere die Reizleitung, für die Fluorescenzstrahlen außerordentlich empfindlich sind und durch sie rasch gelähmt werden[2]. Weiße Mäuse, die mit einem fluorescierenden Stoff „sensibilisiert" sind, erkranken bei Belichtung in ganz kurzer Zeit unter ödematöser Hautschwellung und Koma und gehen rasch zu grunde (*Hausmann*).

Mittels der Absorption durch fluorescierende Stoffe werden die sonst chemisch unwirksamen Strahlen des gelben und roten Lichtes chemisch wirksam, und da sie die pflanzlichen und tierischen Gewebe viel leichter durchdringen als die chemisch aktiven Strahlen des blauvioletten Lichtes, so ist es vielleicht möglich, durch sie chemische Tiefenwirkungen im Körper zu erzeugen, soweit die Gewebe mit gelb oder rot fluorescierenden Stoffen imprägniert sind. Vom Magendarmkanal aus aber sind die fluorescierenden Stoffe (Fluorescein, seine NH_3-Verbindung Uranin, die Jod- und Bromsubstitutionsprodukte Erythrosin und Eosin) für Tiere und Menschen ganz unschädlich[3].

Ein im Organismus der Säugetiere wahrscheinlich stets, wenn auch nur in minimalen Mengen, vorhandener Körper von starker Fluorescenz und hoher Fähigkeit, unter Belichtung Gewebe, Blutkörperchen etc. zu zerstören, ist das Hämatoporphyrin, ein Derivat des Hämoglobins, das im Menschenharn spurweise fast konstant zu finden ist. Tritt es in den Geweben in abnormen Mengen auf, so können dem Lichte ausgesetzte Hautstellen erkranken; so wahrscheinlich bei der als Hydroa aestiva bezeichneten Hauterkrankung[4]. Auch bei der Pellagra scheint die Wirkung eines photodynamischen mit der Maisnahrung eingeführten Farbstoffes von Bedeutung zu sein[5].

Röntgen- und Radiumstrahlen.

Endlich ist die analoge, ebenfalls zerstörende Wirkung der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf das lebende Gewebe hier zu erwähnen. Die radioaktiven Stoffe, Radium, Thorium, Mesothorium, Actinium u. a., senden selbst sowie die aus ihnen entstandenen Emanationen Strahlen aus, unter denen unterschieden werden:

[1] *v. Tappeiner* und *Jodlbauer*, Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Leipzig 1907; *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51; Lit. bei *Jodlbauer*, Jahrber. Leist. d. physikal. Med. 1908, Bd. 1, S. 280. Die erste Beobachtung hierüber hat *Marcacci* 1887 (XII. Kongr. Assoc. med. Ital.) mitgeteilt, ohne aber das Wesen des Vorganges zu erkennen. Er fand, daß Chinin und Cinchonamin im Licht, nicht aber im Dunkeln giftig wirken auf keimende Samen grüne Pflanzen, auf Froscheier und auf Fermentationen.

[2] *C. Amsler* u. *E. P. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82.

[3] *E. Rost*, Arb. d. Kais. Gesundh.-Amts, 1912, Bd. 40, Heft 2, und Medizin. Klinik 1915, Nr. 36.

[4] Vgl. *W. Hausmann*, Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. Biochem. Z. 1910, Bd. 30, S. 276, und 1914, Bd. 67, S. 309; *Meyer-Betz*, Selbstversuch mit intravenöser Injektion von 0·2 Hämatoporphyrin. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 112, S. 476; *Hans Fischer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1916, Bd. 97, Heft 2/3.

[5] *Horbaczewski*. Exp. Beitr. z. Kenntn. der Ätiol. der Pellagra. Öst. Sanitätswesen, 1910, Nr. 31, Beil., und *Raubitschek*, Wiener klin. W. 1910, Nr. 26; *W. Hausmann*, Wiener klin. W. 1910, Nr. 36.

α-Strahlen, leicht durch dünne Schichten Metall oder organischer Substanz absorbierbar, daher nur an der Oberfläche von Körpern wirksam; es sind positiv elektrische Heliumatome;

β-Strahlen, weniger leicht absorbierbar, Teilchen negativer Elektrizität, Elektronen; analog den Kathodenstrahlen, doch von größerer Geschwindigkeit der Fortpflanzung;

γ-Strahlen, entsprechend den Röntgenstrahlen einer elektrischen Entladungsröhre, leicht durch dicke Schichten von Metall oder anderen Stoffen durchdringend; sie werden als aperiodische Ätherschwingungen aufgefaßt[1].

Die Strahlenwirkung auf organische Stoffe scheint, soweit sie chemische Folgen hat, nicht eine unmittelbare zu sein, sondern sich mittelbar durch Ionisierung, insbesondere des Sauerstoffes, und Ozonbildung sowie durch physikalische Umlagerungen und Zustandsänderungen geltend zu machen. Dementsprechend werden insbesondere physikalische Kontaktwirkungen wie die katalytischen Vorgänge (z. B. Autolyse, Enzymwirkungen etc.) beeinflußt und je nach der Stärke der Wirkung beschleunigt und verstärkt oder gehemmt und vernichtet. Auch das normale Wachstum, das wir ebenfalls als anabolisch und katabolisch katalytischen Prozeß betrachten dürfen, wird je nach der Menge der einwirkenden strahlenden Energie gefördert oder dauernd geschädigt[2].

Radioaktivität des Kaliums. *H. Zwaardemaker*[3] hat die Aufmerksamkeit auf die von *N. R. Campbell* u. *A. Wood* (1906) entdeckte Radioaktivität des im Protoplasma aller lebenden Zellen vorhandenen und wirksamen Kaliums gelenkt und durch seine und seiner Mitarbeiter Untersuchungen die sehr bedeutsame Tatsache festgestellt, daß die biologische Bedeutung des Kaliums — des einzigen radioaktiven Zellbestandteiles — eben auf der ihm eigentümlichen β- und γ-Strahlung beruht, von welchen praktisch nur die β-Strahlen in Betracht kommen. Die für die richtige Funktion vieler Zellen unentbehrliche Anwesenheit und Mitwirkung des Kaliums kann durch jedes andere radioaktive Element oder auch durch entsprechend von außen zugeführte Strahlung in äquiradioaktiven Mengen vollkommen ersetzt werden. Und zwar ist es gleichgiltig, ob die ersetzende Strahlung wie die vom Kalium, Rubidium, Cäsium eine β-Strahlung ist, oder wie die vom Uran, Thorium, Radium, Niton (Emanation) eine α-Strahlung, obschon beide entgegengesetzt geladene Strahlenarten auch biologisch Antagonisten sind und ihre biologischen Wirkungen gegenseitig glatt aufheben können. Denn jede von ihnen für sich ist im stande, in gleicher Weise das Zellleben katalytisch zu wecken.

---

[1] Die Literatur über den Gegenstand ist enorm groß. Kurze klare Darstellung von Wesen, Wirkung und Messung radioaktiver Strahlen von *E. Regener* in *Abderhaldens* Handbuch bioch. Arbeitsmethoden. 1913, Bd. 7, S. 788 ff. *Alb. Fernau*, Einführung in d. Physik und Chemie des Radiums etc. für Mediziner 1919. Fortlaufende Literatur in Strahlentherapie von *Falta, Gauß, H. Meyer* u. *Werner*, Wien, Urban & Schwarzenberg; zahlreiche Hand- u. Lehrbücher u. Jahresberichte.

[2] *Molisch*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien. mathem.-physik. Kl., Bd. 121, S. 121 u. 833. 1912; *O. Hertwig*, Die Naturwissenschaften. Bd. 1, S. 373, 1913, Berlin.

[3] *H. Zwaardemaker*, *Pflügers* Arch. 1918, Bd. 173. ff., zusammenfassende Darstellung seiner bisherigen Untersuchungen und Literatur.

Auf tierische, in lebhafter Entwicklung begriffene Zellen, embryonales Gewebe, Keimzellen, Leukocyten, viele Neoplasmen überwiegt in der Regel die Verstärkung des katabolischen (oxydativen?) Abbaus, so daß diese Gewebe bei genügend starker Einwirkung zerstört werden.

Möglicherweise ist an der starken Einwirkung auf lebende Zellen die durch die β-Strahlung verursachte Spaltung des Lecithins[1] wesentlich beteiligt.

So hat man unter dem Einfluß solcher Bestrahlung eine Abnahme der roten Blutkörperchen unter Pigmentanhäufung in der Milz, insbesondere aber eine sehr weitgehende Zerstörung der Myelo- und Lymphocyten und des lymphoiden Gewebes überhaupt beobachtet *Heinecke*[2]) und für die Behandlung der Leukämie verwertet[3].

Sehr viel wichtiger noch ist die Anwendung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Stoffe in der Therapie oberflächlicher und zum Teil auch tiefgelegener Neoplasmen (Carcinom, Sarkom u. a.) geworden. Bis auf einige ziemlich scharf umgrenzte Gebiete[4] läßt sich ein abschließendes Urteil über Indikation, Art der Verwendung, Gefahren und Erfolg der lokalisierten Strahlenbehandlung noch nicht schöpfen.

Radioaktive Wässer.

Radioaktive Mineralien und Erden, wie die Uranpechblende von Joachimstal, geben an umspülendes Wasser radioaktive Emanation ab; viele natürliche Quellen sind deshalb merklich radioaktiv. Auch kann man künstlich Wässer radioaktiv machen, indem man sie mehrere Stunden mit Pechblende oder ähnlichen Mineralien in Berührung bringt. Daß die Radioaktivität von Bädern und Trinkwässern einen Einfluß auf den menschlichen Organismus habe, ist sehr wahrscheinlich, doch weiß man darüber nichts Bestimmtes. Es wird auf Grund klinischer Beobachtungen angenommen, daß die radioaktiven Wässer rheumatische Krankheitszustände bessern u. dgl. m. Durch wochenlang fortgesetztes mehrstündiges Atmenlassen einer mit Radiumemanation beschickten Luft gelang es, den Harnsäuregehalt des Blutes gichtkranker Menschen zum Verschwinden zu bringen und die Gichtbeschwerden zu beseitigen[5].

Starke und langdauernde Einwirkung von Emanation — Einatmen sehr emanationsreicher Luft — ist indes nicht ungefährlich: an Ratten, die nach 24—40stündigem Aufenthalt in solcher Atmosphäre unter Lähmungserscheinungen starben, fanden sich außer

---

[1] *G. Schwarz*, Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1918, Bd. 25, S. 348.

[2] *Heinecke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905, Bd. 14.

[3] Vgl. u. a. *Falta, Kriser* u. *Zehner*, Thorium X bei Leukämie. Wiener klin. W. 1912, S. 439.

[4] Vgl. z. B. die instruktive Mitteilung von *F. H. Williams* u. *S. Ellsworth*, Journ. of the Amer. Med. Ass., 31. V., 1913.

[5] *His*, Studien über Radiumemanation. Med. Klinik 1910, Nr. 16; *Gudzent*, ibid. Nr. 42. Die erklärenden Angaben von *Gudzent* über die Umwandlung des schwerlöslichen Mononatriumurats (Laktimurats) in die leichter lösliche Laktamform und über die Zerstörung der Harnsäure durch Radiumemanation sind nach den sorgfältigen Untersuchungen von *v. Knaffl-Lenz* u. *Wiechowski*, Z. f. physik. Chem. 1912, Bd. 77, S. 303, nicht zu halten. Über die Wirkung der Emanation auf Fermente s. *Richet*, Arch. intern. Physiol. 1905, III, S. 130, ferner *Loewenthal* und *Wohlgemuth*, Biochem. Z. 1909, S. 476; *Bickel*, *Minami*, Berliner klin. W. 1912, Nr. 17. Weitere Angaben in den klinischen und radiologischen Zeitschriften; kritische Besprechung, Übersicht über radioaktive Quellen und Indikationen bei *J. Schütz*, Grundzüge der Heilquellenlehre. Wien 1919.

Hyperämie aller Organe, besonders der Lungen, zahlreiche Hämorrhagien im Centralnervensystem[1] ebenso wie nach direkter Radiumbestrahlung[2].

Elektrizität. Über die unmittelbare Wirkung der elektrischen Energie auf die Stoffwechselvorgänge der Zellen ist nichts bekannt.

3. Wasser- und Salzwirkungen.

Osmotischer Druck. Wenn eine bestimmte Anzahl Gasmoleküle in einen von elastischen Wänden umschlossenen leeren Raum gebracht wird, so suchen sie das Volum ihres Raumes durch Ausdehnen der Wände zu vergrößern, gewissermaßen Raum von außen hereinzuziehen. Die Größe dieses ausdehnenden, raumvermehrenden Gasdruckes ist proportional der Zahl der Gasmoleküle in der Raumeinheit, d. h. ihrer Konzentration, und der absoluten Temperatur. Wenn eine bestimmte Anzahl von Molekülen oder Ionen in ein von wasserdurchlässigen, elastischen Wänden umschlossenes Wasservolum gebracht wird, so suchen sie das Wasservolum durch Ausdehnung der Wände zu vergrößern, die nun das umgebende Wasser einsaugen, es eintreten lassen müssen; die Größe dieses wassereinsaugenden, wasseranziehenden Druckes ist, wie der Gasdruck, proportional der Konzentration der gelösten Moleküle und Ionen und der absoluten Temperatur; er wird mit Rücksicht auf den Durchtritt des Wassers durch die Membran (Osmose) „osmotischer Druck“ oder „osmotische Spannung“ genannt. Gasdruck und osmotischer Druck sind analog.

Isotonie. Da alles Zellprotoplasma des tierischen Körpers mehr oder minder wasserdurchlässig ist und von wässerigen Medien (Lymphe, Blutplasma etc.) umspült ist, so muß, wenn die Zellen ihr Volumen nicht ändern sollen, die osmotische Spannung, d. i. die Molekularkonzentration der osmotisch wirksamen Stoffe in Zellen und umgebendem Medium gleich sein; sie müssen untereinander isosmotisch oder isotonisch sein. Das ist tatsächlich annähernd der Fall: alle lebenden Zellen des Säugetieres und seine Gewebsflüssigkeiten besitzen die gleiche osmotische Spannung; sie entspricht nahezu der einer 0·9%igen NaCl-Lösung (0·154 Molen p. L., wobei 1 Mol oder Gramm-Molekel = 58·5 *g* NaCl). Zu dieser osmotischen Spannung tragen die Kolloide (Eiweißstoffe etc.) am allerwenigsten bei, sie wird vielmehr fast ganz durch die gelösten Krystalloide, vornehmlich Salze (Chloride, Carbonate, Phosphate der Alkalien) bestimmt.

Die Kolloide sind hier gewissermaßen als Membrangerüst aufzufassen, das die Zellen homogen durchzieht; die äußere Grenzschicht bildet zunächst eine äußere „Membranschale“, was dann bis zum Innern der Zellen sich konzentrisch wiederholend fortgesetzt zu denken ist. Eine besonders differenzierte Zellmembran fehlt den meisten tierischen Zellen.

Störungen des osmotischen Druckes Ändert sich die osmotische Spannung der Gewebsflüssigkeiten durch Zufuhr von Wasser oder von Salzen, und tritt dadurch eine Spannungsdifferenz zwischen ihnen und den Geweben ein, so werden diese entsprechend der Spannungsdifferenz quellen oder schrumpfen;

---

[1] *v. Knaffl-Lenz*, Wiener klin. W. 1912, S. 441; Z. f. Balneologie, Klimatologie etc. 1912, Bd. 5, Nr. 14.

[2] *Obersteiner*, Wiener klin. W. 1904.

nur wenn die Kolloide (Membranen) einer Zelle für gelöste Molekeln (Salze etc.) ebenso durchlässig sind wie für Wasser, oder für beides gleich undurchlässig, wird ihr Volumen unverändert bleiben; im ersten Falle, weil es zu keiner Spannungsdifferenz kommt, im anderen, weil die undurchlässigen Wände den Spannungsausgleich verhindern.

Kleine Spannungsdifferenzen, wie sie das wechselnde Spiel von Stoffaufnahme und -abgabe hervorbringt, werden von den Körperzellen ohne Schaden ausgeglichen, so gut wie andere natürliche Schwankungen der Lebensbedingungen. Größere und namentlich rasch einsetzende Veränderungen werden dagegen nicht ohne Störung ertragen.

Eine ganz allmähliche, wenn auch sehr hochgradige Steigerung der osmotischen Spannung des umgebenden Mediums wird von pflanzlichen und auch tierischen Zellen ebenfalls ausgehalten; sie können sich dem hohen Drucke anpassen, jedoch nicht durch entsprechende Änderung ihrer eigenen osmotischen Plasmaspannung, sondern wie es scheint durch Veränderung, Verdichtung ihrer kolloiden Oberflächenschichten[1].

durch Wasser und Salze.

Veränderungen des osmotischen Druckes, welche die Zellen unter Umständen bereits schädigen, können herbeigeführt werden durch Zuführung großer Mengen reinen Wassers einerseits, von Salzen anderseits. Die Folgen äußern sich im Stoffwechsel durch vermehrte Ausscheidung von Eiweißabbauprodukten, insbesondere von Harnstoff.

Lokale Wirkung reinen ***Wassers***

1. Wasser. Reines Wasser ist für Organismen mit sehr durchlässigen Zellen ein heftiges Gift: nach *Phisalix*[2] sterben Cephalopoden, die in destilliertes Wasser getaucht werden, unter heftigen Krämpfen binnen 5—10 Minuten.

auf Blutkörperchen

Injektion von Wasser in die Blutbahn hat den Austritt von Hämoglobin ins Plasma zur Folge, indem ein Teil der roten Blutkörperchen, d. h. die weniger resistenten unter ihnen, zerstört werden; 100—150 cm^3 pro Kilo töten Hunde und Kaninchen rasch, aber auch nur 30 cm^3 töten nach Verlauf einiger Tage (*Bosk* u. *Vedel*[3]).

auf die Epithelien

Weniger durchlässige Zellarten sind dem reinen Wasser gegenüber weit widerstandsfähiger. Doch macht sich die störende „giftige" Wirkung reinen Wassers auch im Munde durch einen faden, unangenehmen Geschmack und an der Nasen- und Rachenschleimhaut durch das Verquellen beim Durchspülen mit reinem Wasser bemerklich. Vermutlich werden ähnlich auch die oberflächlichen Epithelien der Magen- und Dünndarmschleimhaut betroffen werden, die dadurch zu beschleunigter Abstoßung und Erneuerung gebracht werden dürften; es ist möglich, daß dies Moment bei der Behandlung von Magenkatarrhen durch Wasserausspülungen und durch Trinkkuren mit indifferentem Wasser (z. B. Gastein, Wildbad und viele andere) mit von Bedeutung ist. *im Magen.*

Ist das Wasser absolut rein, so soll die örtliche osmotische Störung so groß sein, daß ernstere Magenreizungen entstehen. Darauf wird u. a. die schädliche Wirkung des Verschluckens von Natureis (gegenüber dem rasch erstarrten

---

[1] S. namentlich: *Dernoschek, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, S. 303 (dort Literatur über Anpassung) u. *J. Loeb* (Vers. an Fundulus), Bioch. Z. 1913, Bd. 53, S. 391; *Hausmann,* Gewöhnung an Gifte, Refer. Ergebn. d. Physiol. 1907, Bd. 6.

[2] *Phisalix,* Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1892, Ser. 5, Bd. 4, S. 217.

[3] *Bosk* u. *Vedel,* Arch. de Physiol. norm. et pathol. Okt. 1896.

und daher salzhaltigen Kunsteis) und auch des Genusses von ganz reinem Wasser, wie des „Giftbrunnens“ in Gastein, zurückgeführt[1]; ob ganz mit Recht, bleibe dahingestellt.

Unresorbierbarkeit des Wassers im Magen.

Im übrigen sind die gesunden Magenepithelien für Wasser wie für Salze kaum durchlässig und daher in weiten Grenzen von der osmotischen Spannung des Mageninhaltes unabhängig; was bei dem oft langen Verweilen desselben im Magen teleologisch begreiflich ist. Wir verdanken die Kenntnis, daß die Magenschleimhaut Wasser und in Wasser gelöste Stoffe kaum resorbiert, in erster Linie den Untersuchungen von *Hirsch*[2], deren Resultate durch *v. Mering* und durch *Brandl* bestätigt wurden.

Enthält die wässerige Lösung Alkohol oder CO_2, so wird sie vom Magen resorbiert; ob diese Zusätze den Lipoidkitt der Epithelien lockern, oder ob sie auf andere, indirekte Weise die Epithelien durchlässiger machen, weiß man nicht.

Resorption im Darm.

Im Darm wird Wasser in kurzer Zeit resorbiert und wird in der Regel im Laufe einiger Stunden nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden.

Wirkung nach der Resorption

Während seines Aufenthaltes und Durchganges in Blut und Geweben setzt das reine Wasser selbstverständlich die osmotische Spannung herab; geschieht das bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr, so wirken die eingeführten Wassermengen, auch wenn sie einige Liter betragen, nicht merklich auf den Gewebszerfall, die osmotische Druckschwankung ist dann zu gering; geschieht es aber während einer Nüchtern- oder Hungerperiode, so kann sich die Wirkung in einer Mehrzersetzung von Eiweiß und auch von Fett und Kohlenhydraten äußern (*Heilner*[3]).

auf den Stoffwechsel.

Ob eine solche „stoffwechselanregende, regenerierende“ Wirkung bei dem Erfolg der Trinkkuren mitspricht, die man bei manchen chronischen Erkrankungen (Syphilis, Gicht, Metallvergiftungen) angewendet hat, entzieht sich unserem Urteil; jedenfalls ist auch die durch den Genuß größerer Wassermengen notwendig gesteigerte Blut- und Lymphströmung für die „Auswaschung“ des Körpers, für die Entfernung von Abfallstoffen nicht ohne Bedeutung.

Bluteindickung wirkt energischer.

Das Umgekehrte, die Wasserentziehung, die Durstkur (*Schroth*sche Kur), bewirkt eine entgegengesetzte osmotische Schwankung, die nicht wie die Wasserüberschwemmung durch physiologische Regulation (verstärkte Diurese, Diaphorese etc.) ohneweiters wieder aufgehoben wird; die zellangreifende, Zerfall und Regeneration begünstigende Wirkung ist daher energischer und anhaltender. In dem Versuch von *Straub*[4] hielt die vermehrte N-Ausscheidung noch einige Tage nach der H_2O-Entziehung an[5].

Frösche werden nach mehrstündigem Aufenthalt in hypertonischer Kochsalz- oder Zuckerlösung komatös, atmen periodisch und bekommen Linsentrübung; in Wasser zurückgebracht, können sie sich völlig erholen[6].

---

[1] Vgl. *Köppe*, Eispillen. D. med. Woch. 1898, Nr. 39.

[2] *Hirsch*, Zentralbl. f. kl. Med. 1892, Nr. 47, 1893, Nr. 4, 18, 29.

[3] *Heilner*, Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49.

[4] *Straub*, Ztschr. f. Biol. 1899, Bd. 38.

[5] Weitere Literatur über Folgen der H_2O-Entziehung bei *Magnus-Levy*, Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 443, und *Dennig*, Zeitschr. f. diät. Ther. 1899.

[6] *S. De Boer*, Proc. Koninkl. Akad. van Wetensch. te Amsterdam 1918, Bd. 21.

Am reinsten tritt diese Wirkung hervor, wenn durch Zufuhr von 2. Salzen in Substanz oder in hypertonischen Lösungen den Gewebszellen Wasser entzogen wird. Experimentell ist dies von Kochsalz, Natronsalpeter, essigsaurem, kohlensaurem Natron, nachgewiesen[1], und ohne Zweifel gilt es für alle ins Blut gelangenden Krystalloide, sofern die Gewebszellen für sie schwer permeabel sind und mithin ihrem osmotischen Drucke, d. h. der entstandenen Spannungsdifferenz unterliegen. Näheres über die Art der Zellschädigung ist nicht bekannt, doch ist daran zu erinnern, daß durch osmotische Wasserentziehung chemische Spaltungen ganz unmittelbar hervorgerufen werden können; Fibrin wird z. B. unter Bildung von Globulinen und Albumosen gelöst (*Limbourg, Dastre*[2]).

Neutralsalze.

Danach ist es mehr als wahrscheinlich, daß bei der therapeutischen Anwendung großer Mengen von Kochsalz oder anderer leicht resorbierbarer Salze, wie Jodkalium, Bromkalium, ein Teil der erzielten Heilwirkung auf die osmotische Anregung des Stoffwechsels und der Zellregeneration zu beziehen sein wird; groß dürfte dieser Anteil aber in keinem Falle sein, da solche Substanzen meist mit beträchtlichen Mengen von Wasser zusammen genossen werden. Dazu kommt noch der bisher nicht aufgeklärte Umstand, daß, wenn die gleichzeitige Wasserzufuhr groß genug ist, um jeden Wasserverlust der Zellen zu verhindern, d. h. wenn keine Spannungsdifferenz entsteht, die Salze sogar eine Einschränkung oder eine Verzögerung des Eiweißumsatzes, d. h. also der Spaltungsvorgänge im Protoplasma bewirken (*Rost*[3]). Das ist für eine Reihe verschiedener Natronsalze nachgewiesen worden. Da die osmotische, d. h. die wasserentziehende Wirkung hierbei ausgeschlossen ist, kann es sich wohl nur um eine Ionenwirkung, u. zw. nur um die Wirkung der Na-Ionen handeln, deren Konzentration gegenüber den im Organismus enthaltenen anderen Kationen K', Mg', Ca' etc. gesteigert ward.

Stoffwechselwirkung des Salzes.

Daß eine Änderung des normalen Kationenverhältnisses von größtem Einflusse auf die Lebensvorgänge, Erregbarkeit etc. ist, wissen wir aus den grundlegenden Untersuchungen *Loebs, Overtons* etc.[4]. Ist diese Deutung richtig, so dürfte die Zufuhr entsprechender Mengen von *Ringer*-Mischung[5] mit Wasser keine N-Retention (Eiweißsparung) verursachen. Andernfalls käme nur noch die durch Neutralsalzlösung herbeigeführte Kolloidverdünnung und Viscositätsänderung in Betracht; ihr Einfluß auf vitale Prozesse ist noch unbekannt.

Eine sekundäre Folge der Zufuhr von Neutralsalzen ist der Verlust an Alkali, den sie veranlassen. Schwer resorbierbare Salze (Glaubersalzgruppe, Salze mehrbasischer Säuren) verursachen durch die Abführwirkung einen Verlust an alkalischem Darmsaft, leicht resorbierbare (Kochsalzgruppe, Salze einbasischer Säuren) einen freilich viel kleineren Alkaliverlust durch den Harn; denn dieser wird mit zunehmender Salzdiurese mehr und mehr alkalisch[6]. Ob dadurch bei

Sekundäre Alkalientziehung durch Salze.

---

[1] Lit. bei *Rost,* Arb. d. Kais. Ges. 1901, Bd. 18.

[2] *Limbourg,* Z. f. physiol. Chem. 1889, Bd. 13; *Dastre,* Arch. de Physiol. 1895.

[3] *Rost,* Arb. d. Kais. Ges. 1901, Bd. 18.

[4] Vgl. dazu namentlich *J. Loeb,* Die Entgiftung von Kaliumsalzen durch Natronsalze (und umgekehrt!). Biochem. Ztschr. 1911, Bd. 31, S. 450.

[5] *Ringer*-Lösung für Warmblüter enthält 0·9% NaCl, 0·03 $NaHCO_3$, 0·042 KCl und 0·24 $CaCl_2$.

[6] *Rüdel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30.

anhaltendem Gebrauch von größeren Mengen von Neutralsalzen eine Schädigung des Organismus eintritt, ist zweifelhaft, zumal er Mittel besitzt, sich gegen Alkaliverlust zu schützen (s. weiter unten[1]).

Immerhin ist es in diesem Zusammenhange bemerkenswert, daß die natürlichen alkalischen Abführwässer bei längerem Gebrauch besser vertragen werden als die alkalifreien Bitterwässer, und daß anhaltender Genuß stark gesalzener Speisen (Konserven bei Seefahrt) zu Erkrankungen, wie Skorbut, zu disponieren scheint, denen durch frische Pflanzensäfte (Citronensäfte u. dgl.) vorgebeugt oder abgeholfen werden kann. Pflanzensaure Alkalien aber verbrennen zu Carbonaten, wirken also wie Alkalien. Wahrscheinlicher ist es freilich, daß in letzterem Fall mehr die Gegenwirkung der Kali-Ionen (in den Pflanzensäften) gegenüber der Überschwemmung mit Na-Ionen (in den Salzkonserven) in Frage kommt[2], soweit nicht überhaupt die Heilkraft solcher Pflanzensäfte von gewissen organischen, thermolabilen Bestandteilen („Beistoffen" oder „Vitaminen") abhängt[3].

Wirkung abführender Salze auf die Darmresorption,

Die schwer resorbierbaren Salze der „Glaubersalzgruppe" haben im allgemeinen nur soweit einen Einfluß auf den Stoffwechsel, als sie abführend wirken und die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigen. Die Bitterwässer vermindern jedoch etwas die Fettresorption auch in kleinen, nicht abführenden Dosen (*Vahlen*[4]), vermutlich wegen der Bildung von unlöslichen Magnesiaseifen.

auf die Leber.

Zu einem geringen Teile werden übrigens die abführenden Salze von der Dünndarmschleimhaut resorbiert und im Dickdarm wieder teilweise ausgeschieden (*Hay*[5]); daß sie bei diesem Durchgange durch den Portalkreislauf namentlich auf das Leber- und Darmgewebe eine „Salzwirkung" ausüben, ist selbstverständlich und mag ihren günstigen Einfluß bei Darm- und Leberkrankheiten begründen.

a) *Alkalien.*

Alkalische Salze.

Eine besondere Stellung unter den Salzen nehmen die alkalischen ein; dahin gehören basische Salze oder solche, welche schwache Säuren enthalten, z. B. die Carbonate. Auch die freien Alkalien sind ihrer Wirkung im Organismus nach hierherzustellen.

Für die vorliegende Frage kommen praktisch in Betracht die basischen Phosphate und die Carbonate, die schwachen Alkalien Calciumhydroxyd $Ca(OH)_2$ und Magnesia $Mg(OH)_2$, die pflanzensauren Alkalien, soweit sie zu Carbonaten im Organismus oxydiert werden (Traubenkuren, Molken), und endlich der Borax.

Reaktion des Blutes.

Blut und Lymphe enthalten immer reichliche Mengen von indifferentem Kohlendioxyd, von dem ein Teil als Säure H_2CO_3 vorhanden ist, u. zw. so viel, als der Menge der zugleich gelösten Alkalien entspricht; Blut und Lymphe sind daher notwendig neutral im theoretischen Sinne[6].

---

[1] Über das Basen- und Säuregleichgewicht im Organismus, den Regulationsmechanismus für dasselbe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen s. die kritische Zusammenstellung von *D'Agostino Eliseo,* Arch. internat. de physiologie 1912, Bd. 11, S. 38.

[2] Vgl. *Emmerich, Pflügers* Arch. 1870, Bd. 3.

[3] *Axel Holst* u. *Th. Fröhlich,* Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1912, Bd. 72, vgl. übrigens S. 471.

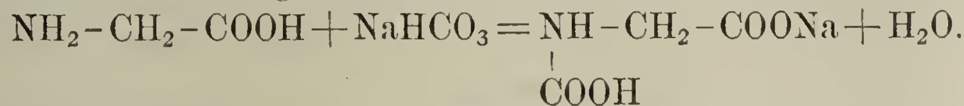
[4] *Vahlen,* Ther. Monatshefte. 1898, Bd. 12; Lit. bei *Dapper* und *v. Noorden,* Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[5] *Hay,* Journ. of Anat. and Physiol. 1882.

[6] Da bei hoher CO_2-Spannung Spuren von freier H_2CO_3 in wässeriger Lösung existieren, so kann das Plasma Spuren freier $H^{\cdot}$-Ionen enthalten, theoretisch also ganz schwach sauer sein; das gleiche gilt aber auch für die potentiell

Potentiell aber ist das Blut sowohl sauer wie alkalisch und kann als amphoter bezeichnet werden, weil es, ohne seine theoretisch neutrale Reaktion zu ändern, sowohl Säuren unter Hinausdrängen der CO'_3-Ionen, als auch Alkalien unter Hereinziehen der immer vorhandenen CO_2 aufnehmen kann. Aber nicht nur die latente Kohlensäure kann durch Alkalizusatz aus ihrem Indifferenzversteck hervorgezogen und aktiviert werden, sondern auch die in den Eiweißsubstanzen des Blutes latenten H'-Ionen. Und umgekehrt werden beide durch künstlichen Säurezusatz in ihr Anhydridversteck zurückgetrieben. Selbst bei schwerer und tödlicher Säurevergiftung bleibt deshalb die „Reaktion" des Blutes nahezu normal[1]. Daraus ergibt sich, daß die Feststellung der Reaktion des Blutes gegenüber verschieden aviden Farbstoffbasen oder Farbstoffsäuren und auch die physikalisch-chemische Messung der H'- und OH'-Ionenkonzentration im Blut nur unphysiologische Werte liefern kann[2]; entscheidend vielmehr ist der Blutgehalt an Alkalicarbonaten, d. i. die „Carbonatalkalescenz" für Atmung und Erregbarkeit der Organe. — Lackmus gegenüber reagiert das Blutplasma (an der Luft) „alkalisch", weil die Lackmoidsäure eine größere Avidität besitzt als CO_3H_2 und die sauren Plasmaeiweißstoffe, ihnen also ihr Alkali entzieht und mit letzterem blaue Salze bildet.

Nach *R. Willstätter*[3] ist übrigens im Blut die Kohlensäure eigentlich garnicht an freies Alkali als Bicarbonat, sondern unter sofortiger reversibler Bildung von Carbamidaten an Alkali-Eiweißverbindungen und an neutrale Aminosäuregruppen des Eiweißes gebunden, nach dem Gleichungsschema:



$$NH_2-CH_2-COOH + NaHCO_3 = \underset{\displaystyle COOH}{NH}-CH_2-COONa + H_2O.$$

Steigerung der Alkalescenz.

Da manche chemische Prozesse, namentlich die Oxydation (wie z. B. die Oxydation des Traubenzuckers) durch freie OH'-Ionen, d. i. „alkalische Reaktion" beschleunigt oder überhaupt erst ermöglicht werden, so lag von vornherein die Vermutung nahe, daß die Zufuhr von Alkalien durch Steigerung der Carbonatalkalescenz des Protoplasmas im tierischen Organismus ähnlich wirken, die Oxydation steigern werde. Diese Voraussetzung — auch wenn sie richtig sein sollte — wird aber wesentlich eingeschränkt durch die Tatsache, daß es am normalen Organismus nicht gelingt, durch selbst reichliche Zufuhr von Alkalien die Blutalkalescenz für längere Zeit über die Norm zu steigern; das übernormale Carbonat wird fast sofort durch Niere und Darm ausgeschieden (*Raimondi, Freudberg*[4]);

basischen Eiweißstoffe des Plasmas, so daß auch freie HO'-Ionen vorkommen können. Die Messung mit Konzentrationsketten hat einen minimalen Überschuß freier HO'-Ionen im Blutplasma ergeben.

[1] *Benedikt, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 115, S. 106, und *Szili, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 115, S. 82; vgl. dazu auch *Br. Robertson*, Neutrality of Tissues, the J. of biol. chem. 1909, Vol. 6, S. 313.

[2] Vgl. dazu *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 304; Zusammenfassende Darstellung und Methoden der Alkalimetrie des Blutes: *Henderson*, Erg. d. Physiol. 1909, S. 254; Reaktion des Blutserums: *Rolly*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 22 u. 23. Über den Parallelismus zwischen CO_2-Spannung in den Alveolen und H'-Konzentration im Blut vgl. *Hasselbalch* u. *Lundsgaard*, Skand. Arch. Physiol. 1912, Bd. 27. Über die Beziehung der CO_2-Spannung in den Alveolen zum CO_2-Gehalt im venösen Blut und zur Säurevergiftung vgl. *Porges, Leimdörfer* und *Marcovici*, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73; *Begun, Herrmann* u. *Münzer*, Bioch. Zeitschr. 1915, Bd. 71; klinische Methode zur Bestimmung der Blutalkalescenz: *Porges* u. *Leimdörfer*, Med. Klinik. 1915, Nr. 8; *Hasselbalch*, Bioch. Zeitschr. 1916, Bd. 78, S. 112; *H. Straub* u. *Kl. Meier*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 129, S. 54; Gaskettenmethode: *R. Höber*, D. med. Wochenschr. 1917, Nr. 18.

[3] *R. Willstätter* u. *A. Stoll*, Unters. über d. Assimil. d. Kohlensäure. Berlin 1918, S. 185 ff.

[4] *Raimondi*. Ann. univ. d. med. e chir. 1884, Bd. 299; *Freudberg*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 125.

auch ist es durchaus fraglich, wie weit und wie rasch das Zellprotoplasma selbst an der vorübergehenden Änderung der Blut- und Lymphalkalescenz teilnimmt; darauf aber käme es hauptsächlich an.

Wirkung der Alkalien auf den Stoffwechsel

Den Alkalien werden ferner auch Wirkungen auf die Eiweißspaltung und den Fettstoffwechsel zugeschrieben. Die am Tier und Menschen angestellten Untersuchungen hierüber sind weder übereinstimmend noch auch immer eindeutig, da sich die „Alkaliwirkung" nicht scharf von der begleitenden „Salzwirkung" trennen läßt. Auf den Eiweißabbau mit Einschluß des Purinchemismus und auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat sich ein specifischer Einfluß der Alkalien nicht sicher nachweisen lassen, außer einer vorübergehenden Hemmung des Eiweißabbaues, die in der Nachperiode des Versuches kompensiert wird. Dagegen ist ein steigernder Einfluß der Alkalien auf die Oxydation des Fettes wahrscheinlich (*A. Loewy*[1]). Insbesondere von borsauren Salzen ist dies durch *Rubner* und *Rost*[2] sichergestellt worden.

und die Fettzersetzung.

In Übereinstimmung damit steht der von Ärzten vielfältig beobachtete entfettende Erfolg der Kuren mit Karlsbader und ähnlichen alkalischen salinischen Brunnenwässern[3].

Behandlung der Gicht durch Alkalien.

Wodurch der vielfach behauptete günstige Einfluß der Alkalien bei der Gicht zu stande kommt, ist noch dunkel. Solange man glaubte, die Gicht sei Folge von Harnsäureretention infolge schlechter Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure und darum schlechter Ausscheidbarkeit durch die Niere, lag es nahe, den Erfolg der Alkalien auf deren harnsäurelösende Wirkung zurückzuführen. Nun hat sich jedoch herausgestellt, daß diese Wirkung unter den im Organismus gegebenen Bedingungen gar nicht eintreten kann[4]. Auch haben exakte Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Harnsäureausscheidung durch Alkalien bei der Gicht keinerlei eindeutige Ergebnisse geliefert[5], meist blieb die Harnsäureausscheidung unverändert. Nach all dem ist es recht zweifelhaft, ob die Wirkung der Alkalien irgend etwas mit der Harnsäure zu tun hat. Man ist vielmehr von klinischer Seite aus geneigt, den häufig zweifellos günstigen Erfolg der Alkalien durch ihre Heilwirkung auf die gerade bei Gicht häufig genug bestehenden Störungen des Verdauungskanales und seiner Adnexorgane zu erklären[6].

---

[1] *A. Loewy*, *Dubois'* Arch. 1903, Bd. 378; *Stadelmann*, Über den Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel. Stuttgart 1890.

[2] *Rubner* und *Rost*, Arb. d. Kais. Gesundheitsamtes. 1902, Bd. 19.

[3] Andere Oxydationsprozesse scheinen dagegen durch Alkalien unter Umständen gehemmt zu werden; im Harn wurde nach dem Genuß großer Mengen kohlensauren oder citronensauren Natrons (20—30 *g* pro die!) mehr „neutraler" und weniger „oxydierter" Schwefel ausgeschieden (*Jawein*, Ztschr. f. klin. Med. 1893, Bd. 22).

[4] Vgl. dazu *Gudzent*, Physikal. Chem. d. Harnsäure etc. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1910, Nr. 8; s. auch die zusammenfassende kritische Darstellung bei *Umber*, Lehrb. d. Ernährung u. d. Stoffwechselkrankheiten. Berlin u. Wien 1909, S. 328 ff.

[5] *v. Noorden*, in Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels 1907, Bd. 2, S. 570 ff.

[6] *v. Noorden*, Sammlung klin. Abh. über Path. u. Therap. d. Stoffwechselstörungen. 1909. H. 7. u. 8; *Umber*, l. c.

Anders steht es mit dem Nutzen der Alkalien bei Ablagerung harnsaurer Konkremente in den Harnwegen (Nephrolithiasis); er ist zweifellos eine Folge der Alkalescenzsteigerung des Harnes. Diese braucht nicht so weit zu gehen, daß der Harn rotes Lackmuspapier bläut, immer aber läßt sie sich durch Zunahme des Dinatriumphosphats gegenüber dem Mononatriumphosphat nachweisen. Daß diese Alkalescenzsteigerung günstig ist, beweist die Beobachtung, daß häufig nach kurzer Zeit Konkrementbröckel abgehen, und daß sehr oft die Harnsäureausfuhr gesteigert ist[1]. Besonders geeignet unter den Alkalien sind für diesen Zweck die Erdalkalien und unter diesen wieder mangels sonstiger störender Nebenwirkungen — abgesehen von der unter Umständen eintretenden Bildung großer Kotsteine — der Kalk. *Harnsäurelösende Wirkung der Alkalien im Harn.*

Erdalkalien (Kreide, Lapides cancrorum, die schon *Fr. Hoffmann* und *Hufeland* gegen Gicht und Harnsäurekonkremente empfohlen haben) und Magnesia binden Fettsäuren, Schwefelsäure und Phosphorsäure im Darm und bewirken so, daß der Harn alkalisch und zugleich ärmer an Sulfaten und Phosphaten, i. e. salzärmer wird, so daß also seine molekulare Konzentration sinkt; dies ist in der Tat für die leichtere Lösung von Uraten eine wesentliche Bedingung und erklärt zur Genüge den Nutzen „erdiger" Präparate und Wässer (Wildungen, Fachingen u. a.) bei der Behandlung von Harnsäureablagerungen in den Harnwegen (*Caulet, J. Strauß*[2]). Über die Bedeutung der Kalksalze für Stoffwechsel, Ernährung und Wachstum vgl. S. 472; für Entzündungsvorgänge S. 560.

Wenn vorher gesagt worden, daß sich die normale Alkalescenz (sc. Carbonatgehalt!) des Blutes durch Zufuhr von Alkalien nicht merklich steigern lasse, so liegt die Sache anders bei abnorm verminderter Blutalkalescenz, wie sie bei exogener und endogener Säurevergiftung besteht. *Alkalizufuhr bei verminderter Blutalkalescenz*

Der Fleischfresser, z. T. auch der Pflanzenfresser und der Mensch, ist im stande, die Alkalicarbonate und Albuminate seines Blutes vor der Zersetzung durch Säuren dadurch zu schützen, daß das aus dem Eiweißabbau hervorgehende Ammoniak nicht, wie gewöhnlich, mit H_2CO_3 unter Wasseraustritt zu Carbaminsäure und Carbamid kondensiert, sondern zur Neutralisation der aufgetretenen fremden Säuren gebraucht wird. Bei jeder Säurevergiftung steigt deshalb die Menge der im Harn ausgeschiedenen Ammoniaksalze[3]. Indes ist dieser Selbstschutz des Organismus begrenzt und kann bei Säurezufuhr so weit versagen, daß die „Carbonatalkalescenz" des Blutes erheblich sinkt; so durch die Oxybuttersäurebildung im diabetischen Koma oder durch die abnorme Milchsäurebildung bei angestrengter Muskelarbeit, bei vielen Vergiftungen (As, P u. a.) und bei toxischen Fiebern; *F. Kraus*[4] fand die Blutalkalescenz (gemessen an der auspumpbaren CO_2) bei Typhus, Erysipel, Scarlatina, anhaltend fiebernder Tuberkulose auf $^1/_2$—$^1/_3$ der normalen herabgesetzt. Diese Verminderung der Alkales- *bei Säurevergiftung*

[1] *v. Noorden,* Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907. Bd. 2. S. 573.
[2] *Caulet.* Bull. gén. de Thér. 1875, und Med. Zentralbl. 1875, Bd. 13, S. 908. *J. Strauß*, Ztschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 31.
[3] Lit. bei *Loewi*, *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2. S. 673.
[4] *Kraus*, Ztschr. f. Heilk. 1889, Bd. 10.

cenz ist auch nach künstlicher Entfieberung noch vorhanden, sie hängt somit nicht von der Temperaturerhöhung, sondern von dem toxischen Eiweißzerfall bei der Infektion ab. Der Mangel an Alkalicarbonaten im Blut mit seinen mehr oder minder schädlichen Folgen[1] läßt sich durch pflanzensaure Alkalien verringern oder beseitigen. Besonders geeignet dafür sind die citronensauren Alkalien, die im Körper nahezu vollständig zu Carbonaten verbrennen.

Streng genommen besteht immer „Säurevergiftung“, wenn in der Nahrung und ihren Abbauprodukten mehr Äquivalente an anorganischen und an den im Körper unverbrennlichen organischen Säuren (wie Oxalsäure oder aromatischen Säuren) als an anorganischen Basen vorhanden sind; das gilt aber für sehr viele, namentlich fleisch- und brotreiche Kostformen. Die zur Neutralisation erforderlichen großen Mengen basischer Eiweißschlacken bedingen einen entsprechend erhöhten Bedarf an Eiweißzufuhr. Nach den umfassenden Untersuchungen von *C. Roese* u. *R. Berg*[2] kann je nach dem Alkali- oder Säureüberschuß der gewählten Nahrung das zureichende Eiweißminimum zur Erhaltung des N-Gleichgewichts schwanken von 33 *g* bis gegen 112 *g* Protein oder 5·28 *g* N und 17·9 *g* N. Daraus erhellt die Wichtigkeit der Ergänzung einer alkaliarmen Nahrung durch entsprechende Kostzusätze (Kartoffeln z. B.) oder durch Beigabe anorganischer Basen (Kalkcarbonat, basisches Phosphat etc.).

bei der Acidosis der Diabetiker. Insbesondere bei schwerem Diabetes mellitus bilden sich reichliche Mengen von Oxybuttersäure, welche die Alkalescenz des Blutes unter Austreibung seiner gebundenen Kohlensäure sehr stark herabsetzen kann; in extremen Fällen fand man im venösen Blute statt 30—36 Volumprozent 12·4 und 9·8% (*Kraus*[3]) oder gar 3·3% CO_2 (*Minkowski*[4]). Daß in solchen Fällen der Ersatz der fehlenden Alkalicarbonate im Blute von günstiger und geradezu lebensrettender Wirkung sein kann, ist verständlich (*Magnus-Levy*[5]).

Neben der Alkalescenzverminderung kommt jedoch bei dem diabetischen Koma auch die specifisch giftige Wirkung der β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure wesentlich in Betracht, durch reichliche Zufuhr von Alkalicarbonat wird ihre Ausschwemmung und damit auch die Entgiftung des Organismus ermöglicht[6].

Vom Kalkcarbonat und -phosphat besonders wird behauptet, daß es sehr günstig den Zustand der Diabetiker beeinflusse (*Grube*, 1895); außer der Alkaliwirkung fällt dabei auch der Umstand ins Gewicht, daß der Diabetiker anscheinend Ca leichter als seine anderen Alkalien verliert und daher einen Ca-Ersatz braucht (*Schlesinger* und *Gerhardt*[7]). Nach *H. Elias*[8] verursacht jede schwache, ob endogene oder exogene, Säurevergiftung einen Zustand allgemeiner Nervenübererregbarkeit, der wahrscheinlich auf die Entziehung von Kalk durch die Säuren zurückzuführen ist.

[1] Vgl. dazu *H. Elias*, Säure als Ursache der Nervenübererregbarkeit. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, Bd. 7.

[2] *C. Roese* u. *Ragnar Berg*, Münchner med. Wochenschr. 1918, vorläufige Mitteilung. Bestätigung der auffälligen Ergebnisse bleibt abzuwarten; vgl. dazu *E. Grafe*, Beiträge zur Kenntnis der Ursachen der specifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißkörper. Deutsches Arch. f. klin. Med. CXVIII, 1, S. 1.

[3] *Kraus*, Ztschr. f. Heilk. 1889, Bd. 10.

[4] *Minkowski*, Mitt. a. d. Med. Klin. zu Königsberg. 1888.

[5] *Magnus-Levy*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42; vgl. auch *F. Marchand*, Heilung von schwerem Coma diabet. und von schwerer, allgemein komatöser Schwefelsäurevergiftung durch intravenöse Infusion von 5% Sodalösung. Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 4.

[6] *Ehrmann*, Berl. klin. Woch. 1913, Nr. 1 u. 2.

[7] *Schlesinger* u. *Gerhardt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

[8] *H. Elias*, l. c.

Abgesehen von den hier erörterten Stoffwechselwirkungen können die Alkalien örtlich eine Reihe therapeutisch wichtiger Wirkungen entfalten. *Sonstige Alkaliwirkungen.*

Konzentrierte Ätzkalilaugen zersetzen und zerstören organische Stoffe, selbst so widerstandsfähige, wie die Horngebilde der Epidermis, wobei ihre Fähigkeit, das schützende Hautfett zu verseifen und zu lösen, noch mithilft; sie werden daher in verschiedenen Konzentrationen äußerlich als Ätzmittel, Hautreiz-, Hautauflockerungs- und Reinigungsmittel angewendet. Wiener Ätzpasta, Kaliseife, Pottasche, Sodalauge als „Derivans", als „Desinficiens" bei Scabies, Natronseifen als Reinigungsmittel und als Reizmittel im Klysma; Borax zu Waschungen und Mundwässern. Innerlich verdünnte Lösungen der Alkalicarbonate oder des $Ca(OH)_2$, Zuckerkalk, MgO in Substanz zur unmittelbaren Neutralisation von Säuren im Magen oder Darm; zur Anregung der Magenverdauung (*Pawlow*[1]), Lösung von Schleim etc. (s. Pharmakologie der Verdauung, S. 186).

b) Säuren (saure Salze).

Die Zufuhr von Säuren kann die Magen- und Darmverdauung und insoferne den Stoffwechsel beeinflussen. (Näheres darüber in der Pharmakologie der Verdauungsorgane, S. 204). Bei und nach ihrer Resorption neutralisieren sie die Gewebs- und Blutalkalien, vermindern also den normalen Gehalt an Alkalicarbonaten und -albuminaten, soweit nicht Ammoniak vikariierend eintritt. Daß eine solche Herabsetzung der „Gewebsalkalescenz" von Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge sein wird, ist von vornherein wahrscheinlich. In diesem Sinne spricht das Verhalten der Autolyse. Die postmortale Autolyse der Organe, die mit den vitalen Abbauprozessen im Organismus eine gewisse Verwandtschaft aufweist, hängt in ihrer Intensität sehr stark von der begleitenden „Reaktion" des umgebenden Mediums ab: Alkalescenz von der Stärke etwa der Serumalkalescenz wirkt stark hemmend, eine geringe Acidität dagegen stark beschleunigend (*Hedin* und *Rowland, Wiener, Loeb* und *Bär*[2]). *Herabsetzung der Gewebsalkalescenz durch* ***Säuren.*** *Einfluß auf den Stoffwechsel.*

Danach könnte ein vermehrter Eiweißzerfall als Folge von Säurezufuhr erwartet werden; tatsächlich ist dies an Menschen, denen anorganische Säuren in kleinen Mengen zugeführt wurden, beobachtet worden: sie schieden nicht nur mehr Alkalien und Ammoniak, sondern auch mehr Schwefelsäure und Phosphorsäure als normal aus (*A. Keller, Dunlop*[3]). Bei starker Säurevergiftung sinkt die Wärmeproduktion unter Verminderung der CO_2-Bildung und des O_2-Verbrauches (*Chvostek*[4]). *Gesteigerter Eiweißzerfall*

Man könnte danach und nach dem vorher Gesagten etwas schematisch schließen, daß der Eiweißstoffwechsel (Abbau, Spaltungen) durch die Blutalkalicarbonate gemäßigt, die Oxydationsvorgänge (Verbrennung von Fett und Kohlenhydraten) begünstigt werden, und daß umgekehrt eine Verminderung der Blutalkalien durch Säuerung (exogene oder endogene) die entgegengesetzte Wirkung habe. Endogene Säuerung, namentlich durch Bildung von Milchsäure, ist nun immer die Folge von sehr mangelhafter Versorgung der Gewebe mit O_2, sei es wegen ungenügender Zufuhr, sei es wegen chemischer Hemmung der Gewebsoxydasen; auch diese Störungen müssen also den Stoffwechsel ent- *und „Verfettung" als Folgen endogener Säurevergiftung.*

---

[1] *Pawlow*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 192, 193.

[2] *Hedin* u. *Rowland*, Ztschr. f. phys. Chem. 1901, Bd. 32; *Wiener*, Zentralbl. f. Phys. 1905, Bd. 19; *Loeb* u. *Bär*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51.

[3] *A. Keller*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1897; *Dunlop*, Journ. of Phys. 1896, Bd. 20.

[4] *Chvostek*, Zentralbl. f. inn. Med. 1893, Bd. 14, Versuche an Kaninchen.

sprechend beeinflussen und in extremen Fällen einerseits zu gesteigertem Gewebszerfall, anderseits zur Verfettung führen[1].

Wirkung der Alkalientziehung. Abgesehen von der Änderung des Stoffwechsels hat die Neutralisation der Alkalicarbonate des Blutes bei der extremen Säurevergiftung einen stark schädigenden Einfluß auf alle nervösen Apparate: die Gefäßnervencentren, das Atemcentrum und auch die motorischen Apparate des Herzens werden gelähmt; intravenöse Injektion von Natriumcarbonat kann dann noch im letzten Moment lebensrettend wirken.

Örtliche Wirkung der Säuren. Örtlich wirken konzentrierte Säuren ätzend und zerstörend, verdünnte „reizend" und „adstringierend" auf die Gewebe und können in diesem Sinne therapeutisch verwendet werden. Als Hautreizmittel dienen namentlich die rasch eindringenden lipoidlöslichen Säuren, wie Essigsäure, Ameisensäure; bei längerer Einwirkung in Bädern auch Schwefelsäure etc.

Kohlendioxyd als Erregungsmittel des Nervensystems. Eine ganz eigenartige Stellung nimmt die Kohlensäure ein; soweit freie oder an schwächere Säuren (Albuminate) gebundene Alkalien mit ihr in Beziehung treten, wirkt sie als Säure; darüber hinaus — und das ist in den Geweben und im Blute immer der Fall — als neutrales Kohlendioxyd CO_2, das sich in seinen „erregenden" und „betäubenden" Wirkungen ganz an die übrigen neutralen wasser- und lipoidlöslichen Stoffe, d. h. an die Gruppe des Äthers und Alkohols anschließt. Die normale, ca. 6% einer Atmosphäre betragende CO_2-Tension in den Geweben ist für den normalen Erregungszustand von entscheidender Bedeutung; sie bildet geradezu eine notwendige Bedingung für denselben; sinkt bei zu ausgiebiger Lungenventilation die CO_2-Tension stark („Acapnie"), so verliert das Nervensystem seine Erregbarkeit, es folgt Ohnmacht und Chok (*Yandell Henderson*[2]).

A. Mosso hat auch die Erscheinungen der Bergkrankheit aus einem solchen CO_2-Mangel gedeutet; jedoch mit Unrecht, wie dies aus älteren und neueren Untersuchungen hervorgeht[3].

Steigt dagegen der CO_2-Gehalt im Blut infolge relativ oder absolut ungenügender Lungenausscheidung über das normale Maß, so tritt Unruhe und Erregung des Atem- und Gefäßnervencentrums ein und bei höheren Spannungsgraden tiefe Narkose.

4. Einfluß von Schilddrüsensubstanz (Jodothyrin).

Schilddrüse Der von *Baumann* 1896 aus Schilddrüsen dargestellte jodhaltige organische Stoff, das Jodothyrin oder Thyreojodin[4], wird durch Zerkochen mit Salzsäure aus einem jodhaltigen Eiweißkörper, dem Thyreoglobulin, abgespalten, der einen Bestandteil des Kolloids gesunder Schilddrüsen bildet. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist dieses Jodglobulin ein Sekret der Schilddrüse, das ins Blut übertritt und von

---

[1] Literatur bei *A. Fränkel*, *Virchows* Arch. 1876, Bd. 67. Über den Einfluß der Säuerung auf die Quellbarkeit der Gewebe und auf die Entstehung von Ödemen vgl. *M. Fischer*, Das Ödem. Deutsch von *Schorr* und *Ostwald*. Dresden 1910. *H. Schade*, Das Quellungsvermögen des Bindegewebes etc. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 14.

[2] *Yandell Henderson*, Amer. J. Physiol. 1907, Bd. 21, 1909, Bd. 23 u. 24, und 1910, Bd. 25, 26 u. 27.

[3] Literatur darüber in *Zuntz*, *Loewy*, *Müller* u. *Caspari*, Das Höhenklima. Berlin 1906, und *Boycott* and *Haldane*, Journ. of Physiol. 1908, Bd. 37, S. 355.

[4] Nach *E. C. Kendall* ist der reine wirksame Stoff das Thyroxin, ein Indolabkömmling mit 67% Jod; es soll beim Menschen den Stoffwechsel schon mit 1 *mg* um 2% steigern und bei Myxödem und Kretinismus wirksam sein: Journ. Biol. Chem. 1919, Bd. 39.

entscheidender Bedeutung ist für das normale Wachsen und Zerfallen der gesamten Körperorgane. Die chemische Bestimmung von Thyreoglobulin, d. h. von organisch gebundenem Jod im Blut ist bisher nicht gelungen, außer bei bestimmten pathologischen Zuständen, wie unter anderm bei Eklampsie, Hirntumor[1]; aber auf pharmakologischem Wege ist ein Gehalt an Schilddrüsenhormon im Blutplasma aus der Vena thyreoidea gesunder Hunde und Menschen, und bei Basedowkranken auch aus der Armvene, durch den synergetisch verstärkenden Einfluß des betreffenden Plasmas auf die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins nachgewiesen worden[2]. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob dieses „innere Sekret“ oder „Hormon“, nach *Starlings* Bezeichnung, diese „lebensantreibende“ Wirkung direkt[3] ausübt, nach Art der katalytischen Beschleuniger chemischer Prozesse oder indirekt durch Zerstörung einer „hemmenden“ Substanz; ein zwingender Grund zu dieser letzteren Annahme, der „Entgiftungshypothese“, liegt nicht vor[4].

bei insuffizienter Schilddrüsentätigkeit,

Fehlt die Schilddrüse (Thyreoaplasie, operative Exstirpation: Cachexia strumipriva, Myxödem) oder ist sie degeneriert (Struma mit Schwund des Kolloids: endemischer Kretinismus), so bleibt die Blutbildung und das Wachstum allgemein zurück, es entwickelt sich das Bild des mehr oder minder ausgebildeten Myxödems. Die Untersuchung des Energie- und Stoffwechsels ergibt dann eine mitunter bis auf die Hälfte des Normalen gehende Herabsetzung (*Magnus-Levy*[5]); wird aber solchen Individuen Jodothyrin zugeführt, so steigt der Kraft- und Stoffwechsel auf die normale Höhe, ja mitunter über diese hinaus, und die in ihrer Entwicklung stehengebliebenen oder atrophierten Organe erlangen die Fähigkeit zu lebendigem Wachstum und zur Regeneration[6]. Nach diesen an Tieren und Menschen gleichsinnig gewonnenen Ergebnissen ist es nicht zweifelhaft, daß das Jodothyrin die Eigenschaft besitzt, den Stoffwechsel im eigentlichen Sinne, d. h. den Anbau und den Abbau des Zellprotoplasmas anzuregen[7], zu beschleunigen, u. zw. wie es scheint, des Protoplasmas aller Zellen mit Einschluß der Zellen des Nervensystems.

[1] *F. Blum* u. *R. Grützner*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 91, S. 400 u. 450.

[2] *M. Eiger*, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, S. 253 u. 265. Über Synergismus von Schilddrüse und Adrenalin vgl. S. 643, Anmerkung 2.

[3] *L. B. Stookey* (Proc. of the Soc. exp. Biol. Med. 1908, New York) und *Vera Gardner* haben angegeben, daß die Autolyse der Organe von 5—10 Tage vorher thyreodektomierten Hunden erheblich langsamer verlaufe als von normalen Tieren, und auch ihre Oxydationskraft schwächer sei.

[4] Über die Bedeutung der Schilddrüse, bzw. des Jodothyrins für die Funktionen des Herzens und der Gefäße vgl. *v. Cyon*, Die Gefäßdrüsen. Berlin 1910; vollständige, kritische Zusammenstellung: *Biedl*, Die innere Sekretion. Wien 1916. Innervation der Schilddrüse: *H. Wiener*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61 (trophische und sekretorische Fasern des Sympathicus); *L. Asher* u. *M. Flack*, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55; *Ossokin*, Z. f. Biol. 1914, Bd. 63.

[5] *Magnus-Levy*, Ztschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 33; vgl. Literaturzusammenstellung in *v. Noordens* Handb. d. Pathol. des Stoffw. 1907, Bd. 2.

[6] Beschleunigte Wundheilung: *H. Eppinger* u. *G. Hofer*, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1918, Bd. 31.

[7] Bei jungen Kaulquappen wird durch Schilddrüsenfütterung unter Hemmung des Weiterwachsens der Larven sofort die Metamorphose, d. h. die Entwicklung der Extremitäten und Reduktion des Schwanzes ausgelöst! *Gudernatsch*, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 323. Neuere, sehr ausgedehnte Untersuchungen über den Einfluß der Fütterung von Schilddrüsen- und von Thymusdrüsenstoffen auf das

Im Fieber ist der Eiweißzerfall normaler Tiere und auch der Zuckerverbrauch ihrer isolierten überlebenden Herzen[1] gegen die Norm erhöht, nicht aber bei schilddrüsenlosen Tieren[2]. Auch die chemische Wärmeregulation ist bei schilddrüsenlosen Tieren gestört[3]. Die Resorption aus den Gewebsspalten in die Blutbahn ist bei Thyreopriven außerordentlich verlangsamt[4] und die Neigung zu Ödemen damit gegeben.

Die erfolgreiche Behandlung des infantilen Kretinismus und des Myxödems durch Schilddrüsenpräparate gehört zu den glänzendsten Errungenschaften der experimentell begründeten Therapie.

Die Cachexia strumipriva nach Kropfexstirpation ist nur dann kompliziert mit Tetanie, wenn die Epithelkörperchen der Schilddrüse mit entfernt oder tödlich verletzt worden sind; gegen diese schwere Störung hilft die Darreichung von Schilddrüsen nicht, auch nicht die von Epithelkörpern selbst (*Pineles*[5]), weder intern noch subcutan oder intravenös. Die Epithelkörper der Schilddrüse scheinen nur an Ort und Stelle wirksam zu sein, wahrscheinlich durch „entgiftende Eigenschaften"[6].

bei normalem Stoffwechsel,

Am normalen Tier und Menschen kommt die Steigerung der Stoffwechselvorgänge durch zugeführtes Jodothyrin gleichfalls zu stande, wenn auch begreiflicherweise nicht in dem Grade, wie da, wo die Schilddrüsenfunktion vorher ganz fehlte oder sehr insuffizient war; der ohnehin optimale Gesamtkraftwechsel (Ruhekraftwechsel) läßt sich in manchen Fällen nicht weiter steigern, in anderen kann er durch fortgesetzte Gaben von Jodothyrin im Laufe von 2—3 Wochen noch um etwa 2·5% in die Höhe getrieben werden. Regelmäßig und von Beginn der Jodothyrinzufuhr an ist die N-Ausscheidung vermehrt, als Ausdruck eines energischeren Zerfalles von Eiweißsubstanz, so daß die N-Bilanz negativ werden und Verlust an Körpermaterial eintreten kann[7].

bei Fettsucht.

Die Steigerung der Oxydationen durch Thyreojodin hat man besonders oft und beträchtlich bei Fettleibigen beobachtet (*Magnus-Levy,* l. c.) und nicht selten damit zugleich eine starke Abnahme des Fettbestandes. Dies gilt aber keineswegs für alle Fettleibigen, insbesondere nicht für diejenigen, die bei normalem Stoffwechsel wesentlich durch mästende Überfütterung fett geworden sind, sondern, wie es scheint, nur für die konstitutionell Fettleibigen, die auch

Wachstum von Kaulquappen etc. s. *Abderhalden, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 162, und *B. Romeis,* Arch. f. Entw.-Mech. 1914/15, Bd. 40/41; ders. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1916/18, Bd. 5/6, und *Pflügers* Arch. 1919, Bd. 173. Ähnliche Stoffwechselwirkungen haben die biogenen Amine (Histamin, Tyramin u. a.): *J. Abelin,* Biochem. Zeitschr. 1919/20, Bd. 93, 101, 102. Entwicklung schilddrüsenloser Larven durch reines Jod: *W. W. Swingle,* Journ. exp. Zool. 1918/19, Bd. 27, und Journ. gener. Physiol. 1919, Bd. 1 u. 2.

[1] *O. Loewi,* Zentrbl. f. Physiol. 1914, Bd. 28.

[2] *G. Mansfeld* u. *Z. Ernst, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161.

[3] *Boldyreff, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154; Beteiligung von Schilddrüse und Nebennieren an der Wärmeregulation: *W. Cramer,* 6th Report Imp. Cancer Research Fund, London 1919.

[4] *H. Eppinger,* Zur Path. u. Ther. des menschl. Ödems. Berlin 1917.

[5] *Pineles,* Sitzungsber. d. Ak. d. Wiss. Wien 1908, Bd. 117, S. 3.

[6] Über die Beziehungen der Epithelkörper zum Kalkstoffwechsel s. *H. Pfeiffer* u. *O. Mayer,* Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1907, Bd. 18 und insbesondere *J. Erdheim* u. Mitarbeiter, Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1911, Bd. 7, Heft 2. Tetanie und Kalkmangel: *E. Reiß,* Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911, Bd. 3. Kalkmangel die Ursache von Hypertrophie der Epithelk. bei Hühnern: *D. Marine,* Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med. 1914, Bd. 11. Entfernung der Epithelkörper verursacht das Auftreten des krampferregenden Methylguanidin: *W. F. Koch,* Journ. Biol. Chem. 1912, Bd. 12, und 1913, Bd. 15; Dimethylguanidin im Stuhl tetaniekranker Kinder: *J. S. Sharpe,* Bioch. Journ. 1920, Bd. 14.

[7] Lit. bei *Magnus-Levy* in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

bei schmaler Diät und trotz körperlicher Übungen ihr Fett nicht verbrennen können (*v. Noorden*, 1895). Es liegt die Vermutung nahe, daß in diesen Fällen die bestehende Anomalie des Stoffwechsels auf partieller Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion (oder anderer gleichsinnig tätiger Drüsenapparate?) beruht; womit sich der Erfolg der Schilddrüsenbehandlung von selbst erklären würde.

Die starke Fettbildung und Fettansammlung bei insuffizienter oder fehlender Schilddrüse scheint, abgesehen von der allgemeinen Verlangsamung der Oxydationen, auch noch im besonderen durch die dabei erleichterte Umwandlung, d. h. Reduktion der Kohlenhydrate zu Fetten bedingt zu sein; gewisse klinische Beobachtungen deuten darauf hin, daß die tätige Schilddrüse diese unter Reduktion verlaufende normale Umbildung der Kohlenhydrate zu Fett moderiert oder hemmend beeinflußt. Es führt nämlich die Darreichung von Jodothyrin nicht selten — insbesondere bei fettleibigen, ohnehin zu Diabetes mellitus disponierten Personen — zu Glykosurie [1].

Symptome der Jodothyrinvergiftung.

Auch noch eine Reihe anderer Störungen, Blutandrang zum Kopf, heftiges Herzklopfen und Steigerung der Schlagfrequenz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Gliederzittern, Durst und Hitzegefühl, Temperatursteigerung [2], starker Schweiß, Halsanschwellung und Exophthalmus werden als Folgen übermäßigen oder unvorsichtigen Jodothyringebrauches bei empfänglichen Individuen beobachtet, sämtlich Symptome, die in charakteristischer Weise das Bild der *Basedow*schen Krankheit zusammensetzen. Die Ähnlichkeit der Erscheinungen nach Vergiftung mit Jodothyrin [3] und in der oben genannten Erkrankung ist nicht nur eine äußerliche, sondern ist im gleichen Wesen beider Prozesse begründet; das geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor einerseits aus dem günstigen Heilerfolg, den die chirurgische Verkleinerung der übertätigen Schilddrüse in der *Basedow*schen Krankheit erzielt (*Kocher*), anderseits aus dem wahrscheinlichen Nachweis abnormen Jodothyringehaltes im Blute von Basedowkranken (*Reid Hunt* [4]).

Ihre Beziehungen zum Morb. Basedowii.

Reid Hunt glaubt in der wechselnden Resistenz von Mäusen gegenüber dem giftigen Acetonitril CH_3CN ein ungemein feines Reagens auf Jodothyrin gefunden zu haben: Fütterung mit minimalen Dosen ($^1/_{10}$ *mg*) trockener Schilddrüsensubstanz erhöht die Resistenz auf das Doppelte und mehr; andere organische Stoffe inklusive normalen Blutes zeigen diese Fähigkeit nicht oder nur in verschwindendem Maße, wohl aber Blut von Basedowkranken. Die Angaben *Reid Hunts* sind aber von anderen Forschern nicht bestätigt worden [5].

Nach neueren Untersuchungen beruht die Basedowkrankheit nicht auf Supersekretion normaler Schilddrüsensubstanz, sondern eines abnorm veränderten (als Basedowjodin bezeichneten) Sekrets; Injektionen von Jodalkalien sollen bei nervös disponierten Hunden das gleiche Vergiftungsbild erzeugen können [6].

Therapeutische Anwendung.

Für die Indikation der therapeutischen Anwendung von Thyreojodin bedeuten diese unerwünschten und mitunter gefährlichen Wir-

[1] Vgl. *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1917, S. 64.

[2] Vgl. *Stern*, Temperaturerhöhung bei Hyperthyreoidismus. Berliner klin. Woch. 1912, Nr. 12.

[3] Als akute Vergiftungserscheinungen werden Bronchospasmus und Erweiterung der Lungengefäße angegeben von *B. Zondek* u. *W. Frankfurther*, *Dubois'* Arch. 1914, S. 565. Wirkungen auf d. Circulationsapparat: *O. v. Fürth* u. *K. Schwarz*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124.

[4] *Reid Hunt*, Journ. of the Amer. med. assoc. 1907.

[5] *P. Trendelenburg*, Bioch. Zeitschr. 1910, Bd. 29; *Carlson* u. *Wölfel*, Amer. Journ. of Physiol. 1910, Bd. 26.

[6] *Klose, Lampé, Liesegang*, Beitr. z. klin. Chir. 1912, Bd. 77, Heft 3; vgl. auch *Bircher*, Erzeugung von Basedow durch Thymusimplantation. Zentrbl. f. Chir. 1912, Bd. 39, Nr. 5.

kungen, namentlich die auf den Eiweißzerfall, eine sehr zu beachtende Einschränkung.

Man gibt getrocknete Schilddrüsen von Kälbern oder das trockene Extrakt Thyraden in Pulvern und Tabletten oder Thyrojodin (gleich Jodothyrin) in Mischungen mit Zucker (1·0 *g*, entspricht 1 *g* trockener Schilddrüsen).

Stoffwechselwirkungen anderer innerer Sekrete.

Die Schilddrüse ist nicht die einzige Drüse, die die Wachstumsvorgänge im Organismus beeinflußt; die Hypophyse und die Genitaldrüsen wirken durch ihre „inneren Sekrete" ohne Zweifel in ähnlichem Sinne, insbesondere auf die Entwicklung des knöchernen Skelets; Hypoplasie des Genitale bedingt verzögerte und unvollständige Verknöcherung der Epiphysenfugen und Infantilismus, Hypertrophie der Hypophyse gesteigertes Knochenwachstum (Akromegalie[1]). Beide Drüsenapparate scheinen zueinander und auch zur Thyreoidea in Korrelation zu stehen. Näheres darüber ist zurzeit noch unbekannt[2]. Die alte Erfahrung, daß die Kastration zu einem gesteigerten Fettansatz führt, ist durch *Löwy* und *Richter*[3] im Tierversuch verfolgt worden. Die von ihnen beobachtete Verminderung des Stoffwechsels und der Oxydationsprozesse nach Exstirpation der Keimdrüsen läßt sich allerdings nicht in allen Fällen nachweisen (*Lüthje*[4]); daß es sich aber in den positiven Fällen in der Tat um das Fehlen eines inneren Sekretes handelt, wird dadurch bewiesen, daß die Zufuhr von Ovarial- oder Hodensubstanz den gesunkenen Stoffwechsel wieder zu heben vermag. Bei normalen Tieren ist die Zufuhr dagegen wirkungslos. Auch die Thymusdrüse hat sicherlich einen bestimmenden Einfluß auf Stoffansatz und Abbau, doch fehlen uns darüber genauere Kenntnisse; sie scheint in einem Antagonismus zur Thyreoidea zu stehen[5]. Wahrscheinlich üben auch die Nebennieren einen Einfluß auf den allgemeinen Stoffwechsel aus, soweit dies aus den Anomalien derselben im Morbus Addisonii geschlossen werden darf.

Auf die lebenswichtige entgiftende Bedeutung der Nebennieren weist auch das Auftreten eines neurinartig wirkenden Giftes im Blut nebennierenberaubter Frösche (*O. Loewi* u. *Gottwert*[6]). Wahrscheinlich hängt auch der Tod durch ausgedehnte Hautverbrennung mit dem dabei regelmäßigen Zugrundegehen der Nebennieren zusammen[7].

Auf die außerordentlich zahlreichen experimentellen Forschungen und klinischen Beobachtungen, die seit wenigen Jahren auf diesem

[1] Vgl. *Cushing*, The pituitary body and its disorders. Philadelphia u. London 1912; *Benedict* u. *Homans*, Journ. of Med. Research 1912, XXV, Nr. 3.

[2] Vgl. dazu *A. Fröhlich*, Wiener klin. Rundschau 1901, im übrigen *Biedl*, Die innere Sekretion. Wien 1913.

[3] *Löwy* u. *Richter*, *Dubois'* Arch. f. Physiologie 1899, Suppl.

[4] *Lüthje*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 48 u. 50.

[5] Mit Thymus gefütterte Kaulquappen wachsen rascher als normal und gehen sehr spät oder auch gar nicht die Metamorphose ein; also umgekehrt wie bei der Thyreoideafütterung. *Gudernatsch*, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 323. Exstirpation der Thymus bei jungen Tieren, ebenso die Atrophie des Drüsenmarks infolge der Behandlung mit Thymolysin (Thymusimmunserum) hemmt in hohem Grade die Entwicklung der Knochen und des Nervensystems (vgl. *Biedl*, l. c., *Shimizu*, Mitt. Med. Fak. Tokio 1913, XI. — Über die Beziehungen zum Morbus Basedowii vgl. *Bircher*, l. c., ferner u. a. *H. v. Haberer*, Arch. f. klin. Chir. 1914, Bd. 105, und 1917, Bd. 109. Über „Fettdrüsen" mit innerer Sekretion vgl. *W. Cramer*, Brit. Journ. exp. Path. 1920, Bd. 1.

[6] *O. Loewi* u. *Gottwert*, *Pflügers* Arch. 1914, Bd. 158.

[7] *Kolisko*, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 1914, Suppl. 47.

Gebiete ausgeführt worden sind, kann hier nicht eingegangen werden. Wir verweisen dieserhalb außer auf *Biedls* „Innere Sekretion", 3. Aufl. 1916, auf die kritische Darstellung in dem „Lehrbuch der Organotherapie" von *v. Wagner* und *G. Bayer* (Leipzig 1914), in welchem auch die klinisch-therapeutische Literatur weitgehende Berücksichtigung gefunden hat, sowie auf *W. Falta's* „Erkrankungen der Blutdrüsen", Berlin 1913.

Über den Einfluß der endokrinen Organe der Geschlechtsdrüsen auf Wachstum und Ausbildung der somatischen und psychischen Geschlechtscharaktere sind vor allem die grundlegenden und entscheidenden Arbeiten von *E. Steinach*[1] hervorzuheben.

5. Jod und Jodverbindungen.

Lokale Jodwirkung.

Das Jod muß auch zu den Stoffwechselgiften gezählt werden, aber in einem ganz eigenartigen, beschränkten und nur mittelbaren Sinne. In konzentrierter Lösung (in Alkohol 1 : 10 als Tinctura Jodi oder in Jodkalium gelöst als *Lugol*sche Lösung) mit lebenden Geweben in Berührung gebracht, wirkt es — wie auf alle labilen organischen Substanzen — substituierend und oxydierend, d. h. zerstörend auf die oberflächlichen Schichten und verursacht eine mehr oder weniger starke reaktive Entzündung. Das nicht an der Applikationsstelle fixierte Jod wird — in welcher chemischen Verbindung wissen wir nicht — als Jodalbuminat oder Jodlipoid oder in Form von Salzen resorbiert und ruft dann die ihm eigentümlichen Allgemeinwirkungen hervor. Diese Allgemeinwirkungen kommen im wesentlichen allen leicht zersetzlichen Jodverbindungen zu, dem Jod selbst, den Jodiden, ebenso wie dem Jodoform oder den jodierten Fetten u. a. m., so daß auch die therapeutischen Indikationen der internen Anwendung für alle diese Präparate die gleichen sind: bei allen handelt es sich in der Hauptsache um „Jodwirkungen". Das gilt insbesondere auch von den Jodiden, Jodkalium, Jodnatrium etc.

Allgemeinwirkungen des Jods nach der Resorption.

Jodwirkung der Jodsalze

Das Jodkalium ist ein leicht lösliches und leicht resorbierbares neutrales Salz und übt als solches selbstverständlich die osmotischen „Salzwirkungen" aus wie das Kochsalz. Die eigenartigen Wirkungen aber, die ihm einen besonderen, den anderen Haloidsalzen nicht zukommenden therapeutischen Wert verleihen, sind ohne Zweifel dem aus ihm durch Oxydation entstandenen Jod zuzuschreiben[2].

---

[1] *E. Steinach, Pflügers* Arch. 1912, Bd. 144, und zahlreiche spätere Veröffentlichungen.

[2] Man spricht dabei oft von Jod-Ionenwirkungen; das ist aber nicht ohneweiters verständlich. In der Jodkaliumlösung sind negativ geladene J'-Ionen enthalten, ebenso wie im ClK negativ geladene Cl'-Ionen. Von letzteren kennen wir gar keine besonderen Wirkungen; wir wissen nur, daß sie für das Leben des Organismus nötig sind und mit großer Hartnäckigkeit auch bei Cl-freier Nahrung festgehalten werden. Welche besonderen Wirkungen die J'-Anionen haben, ist nicht untersucht; bedeutend können sie nicht sein, die Anionenwirkungen müßten, wie alle Ionenwirkungen, akut einsetzen und unmittelbar bemerkbare Störungen verursachen: es kann aber JNa in großen Mengen ohne merkliche, unmittelbare Störung in den Magen oder auch subcutan oder intravenös injiziert werden; die Giftwirkungen treten, wenn überhaupt, immer erst nach längerer Zeit (Tagen) ein, sind also vermutlich Folgen sekundärer chemischer Umsetzungen, cf. Tierversuche von *Berg* (Diss. Dorpat 1875), *Sgalitzer* (Arch. de Pharmacodynamie

und organischer Jodverbindungen.

Die Jodide wie auch die jodierten Fette verhalten sich zum Jod ähnlich wie das gleich zu besprechende Atoxyl zur arsenigen Säure: sie können, wie jenes, als zunächst indifferente Substanzen sich überall im Körper verbreiten und überall, wo die Bedingungen dazu gegeben sind, Jod frei und wirksam werden lassen, während der große Überschuß des zugeführten Präparates unverändert ausgeschieden oder (wie bei den Jodfetten) an indifferenten Stellen abgelagert wird. Substanzen, die, wie das Jodoform, als unzersetzte Moleküle Eigenwirkungen besitzen, rufen selbstverständlich kombinierte Wirkungen hervor.

Stoffwechselwirkung des Jods

Eine Stoffwechselwirkung im gewöhnlichen Sinne kommt dem Jod allerdings nicht zu: weder das Experiment am Tier noch der Stoffwechselversuch am Menschen hat irgend einen konstanten Einfluß auf den Energie- und Stoffwechsel erkennen lassen. Nur eine bestimmte Reihe klinischer Beobachtungen deutet darauf hin: die auffällige Abmagerung, die nach längerem inneren Gebrauch von Jod oder auch von Jodkalium bei manchen — aber keineswegs allen — Menschen eintritt, und desgleichen die Atrophie gewisser drüsiger Organe, namentlich der hyperplastischen Schilddrüse und der Brustdrüse. Die allgemeine Abmagerung ist nun aber sicher keine unmittelbare Folge von Jodwirkungen: sehr häufig bewirkt der anhaltende Gebrauch von Jodpräparaten eine lebhafte Kongestion mit schmerzhafter Schwellung und Supersekretion an der Nasen-, Rachen- und Conjunctivalschleimhaut; auch Pharynx und Larynx, in seltenen Fällen auch die Schleimhaut des Magen- und Darmtractus können beteiligt sein, insbesondere bei gleichzeitiger, die Jodausscheidung durch den Harn hemmender Nephritis[1]; desgleichen treten an der äußeren Haut entzündliche Reizungen, Acneknötchen, Furunkeln oder Purpuraerytheme auf: vermutlich alles Wirkungen des in den Hautdrüsen durch Oxydation sich abscheidenden freien Jods. Diese Schleimhautentzündungen, namentlich wenn sie den Magen betreffen, können die Ernährung beträchtlich stören und gelegentlich wohl auch zur Abmagerung führen. Sonst aber tritt letztere selbst nach monatelangem Gebrauch großer Mengen von Jodkalium nie auf, es sei denn, daß es sich um Kropfkranke — auch bei äußerlich nicht sichtbarer

ist eine sekundäre

oder indirekte durch Wirkung auf die Schilddrüse.

1908) und von *R. Stockman* u. *Charteris* (Brit. med. Journ. 1901, daselbst Literaturangabe). *Barberas* abweichende Ergebnisse (*Pflügers* Arch. 1898, Bd. 68) bei Injektionen 20%iger JNa-Lösung in die Venen sind nicht eindeutig. Das aber, was wir als Jodwirkungen kennen, ist nicht den J'-Anionen, sondern den Jodmolekülen zuzuschreiben; sie sind es, die substituierend oder sättigend in organische Verbindungen eintreten. Es muß also angenommen werden, daß die JH-Säure des Jodkaliums im Organismus erst oxydiert, in Jod umgewandelt werde, und dann dieses erst die specifischen Wirkungen entfaltet, vielleicht nach seiner Ionisierung in Form von J'-Kationen. Wäre die ClH-Säure ebenso leicht oxydierbar, so würde ClNa auch „Cl-Wirkungen" zeigen: ClH ist aber kaum angreifbar, BrH wird von Oxydantien leicht, JH noch viel leichter angegriffen; daher die specifischen Jod- und Bromwirkungen. Durch die im Körper stets vorherrschende CO_2-Tension wird dem Massenwirkungsgesetz entsprechend immer ein kleiner Teil der Haloidsalze hydrolytisch gespalten sein; die freien Halogensäuren JH und BrH sind aber sehr unbeständig und schon durch atmosphärischen O_2 oxydierbar. — *Binz* hat die Oxydation von JK durch lebendes Protoplasma bei Gegenwart von CO_2 experimentell nachgewiesen (*Virchows* Arch. 1874, Bd. 62).

[1] *v. Noorden*, Med. Klinik 1908, Nr. 1.

Drüsenvergrößerung[1] — handelt; bei solchen entwickelt sich, oft schon nach wenigen und ganz geringen Gaben von Jodpräparaten, das typische Bild des Thyreoidismus, bzw. des Morbus Basedowii mit Einschluß der dafür charakteristischen rapiden Abmagerung und Schwächung[2]. Daraus ergibt sich, daß das Jod nur mittelbar, d. h. durch die Schilddrüse den Stoffwechsel beeinflußt, u. zw. in merklichem Grade dann, wenn das Schilddrüsengewebe hypertrophisch, aber funktionell insuffizient ist. Dies beides trifft in vielen Fällen zusammen und hängt aller Wahrscheinlichkeit nach von dem zu geringen Jodgehalt (Kolloidgehalt) des Drüsengewebes ab.

Neben dem Jod findet sich auch Brom in der normalen Schilddrüse des Menschen, u. zw. 0·07—3 *mg* auf 100 *g* frischer Substanz[3].

Beziehungen des Jods zur Schilddrüse.

Es ist bekannt, daß die physiologische Wirksamkeit der Schilddrüse von ihrem Gehalt an Thyrojodin bedingt wird: je jodärmer, um so unwirksamer ist sie. Dies ist klinisch und experimentell von *Oswald*[4], *Roos* etc. bewiesen, ebenso in eigenartiger Weise von *Reid Hunt* und namentlich von *Reid Hunt* u. *Atherton Seidell*[5]. Mangel an jodothyrinhaltiger, d. h. an wirksamer Drüsensubstanz veranlaßt hypertrophische Bildung von Drüsengewebe, u. zw. von kolloidarmem, d. i. chemisch und funktionell insuffizientem (*Halsted*[6]); auch die neugeborenen Jungen von schilddrüsenlosen Muttertieren haben stark hypertrophische, aber kolloidfreie Schilddrüsen (*Halsted, Edmunds, A. Kocher, Reid Hunt*[7]); hyperplastische Drüsen aber von Menschen oder Tieren (*Oswald*[8]) enthalten wenig oder gar kein Jod. Umgekehrt steigt der Thyreojodingehalt der Drüse nach Verfütterung von Jodkalium oder anderen Jodpräparaten, und das hyperplastische, kolloidarme Gewebe schmilzt ein, die Strumen nehmen an Umfang ab.

Indirekte Wirkung auf die Abbauprozesse

Danach kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß Jod das jodarme, funktionell schwache Schilddrüsengewebe in jodreiches, physiologisch stark wirksames verwandelt und auf diesem Umwege die Rückbildung des überflüssigen hyperplastischen Drüsengewebes

[1] *Fleischmann*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 4.

[2] Vgl. *Breuer*, Wiener klin. Woch. 1900, Nr. 28 u. 29, daselbst Literaturangaben; ferner *Pineles*, Wiener klin. Woch. 1910, Nr. 10; über Erzeugung von Basedowkrankheit durch intravenöse Injektion JK von an durch Inzucht „degenerierten" Terrierhunden s. *Klose*, *Lampé* u. *Liesegang*, Beitr. z. klin. Chir. 1912, Bd. 77, Heft 3.

[3] *Labat*, C. r. de l'Acad. Sc. 1913, Bd. 156, S. 255. Brom hat aber nicht die entwickelnde Kraft des Jods: *Swingle*, Journ. of gen. Physiol. 1919, Bd. 1/2.

[4] *Oswald*, Sammelref. Biochem. Zentralbl. 1903. Fast alles Jod der Schilddrüse ist in fester, extrahierbarer Eiweißverbindung. Der absolute Jodgehalt der Drüse beträgt beim Hammel 1—1·5 *mg*, beim Hunde ca. 0·6 *mg*; durch Zufuhr von JK wird der Gehalt an organisch gebundenem Jod in der Drüse vermehrt. *F. Blum* u. *R. Grützner*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 91, S. 400. In vivo intravenös beigebrachtes Jodid wird ebenso wie in vitro von der lebenden Schilddrüse schnell absorbiert; tote oder durch HCN gehemmte Schilddrüse absorbiert dagegen nicht. *Marine*, *Rogoff*, *Feiß*, The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1915/16, Bd. 7 u. 8. Vgl. auch *H. Wiener*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61.

[5] *Reid Hunt*, Journ. of biologic. Chemistry 1905 und Journ. of the American Medical Associat. 1907; *Reid Hunt* u. *Atherton Seidell*, Studies on Thyroid, Hygien. Labor. Bull. 47. Washington 1909.

[6] *Halsted*, U. S., Johns Hopkins Hosp. Rep. 1896, Bd. 1, S. 373.

[7] *Halsted*, l. c.; *Edmunds*, Transact. Pathol. Soc. London 1900, Bd. 51, S. 221; vgl. auch *A. Kocher*, „Kropf", in Mitt. a. d. Grenzgeb. etc.; *Reid Hunt*, l. c.

[8] *Oswald*, l. c.

verursacht. Dadurch wird auch die oft hochgradige Steigerung der Abbauprozesse im ganzen Körper, die mitunter wie beim typischen Thyreoidismus unter vorübergehenden Fiebererscheinungen („Jodfieber") auftritt, verständlich (vgl. dazu Anm. S. 451). So ist die von *Coindet* 1820 eingeführte Behandlung des Kropfes mit Jod auf eine tatsächliche physiologische Grundlage gestellt.

bei Skrofulose, Ob auf dem gleichen Wege die Erfolge bei der Jodbehandlung skrofulöser Lymphdrüsenschwellungen zu erklären sind, steht dahin, insbesondere solange nicht untersucht ist, ob der „skrofulöse Habitus" vieler, aber keineswegs aller tuberkulös infizierten Individuen nicht mit einer Insuffizienz der Schilddrüse zusammenhängt: möglich, daß sich hier eine unmittelbar zerfallsfördernde Wirkung des Jods geltend macht. Bemerkenswert ist es übrigens, daß tuberkulös verändertes Gewebe das Jod in verstärktem Maße speichert (*Loeb* und *Michaud*[1]).

bei Lues. Die gleiche Frage erhebt sich bei den symptomatischen Heilerfolgen der Jodide in der Syphilis. Es ist zweifellos, daß unter dem Einfluß des Jods die pathologischen Gewebsbildungen namentlich der sekundären und tertiären Form zur beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung gebracht werden; eine endgiltige Heilung (Vorbeugung von Rezidiven) wird aber nach Angabe der Syphilidologen durch Jod nicht erreicht, eine specifisch ätiotrope Wirkung wird ihm deshalb nicht zugeschrieben.

Sonstige Jodwirkungen. Ebenso unklar ist die angeblich curative Wirkung des Jods bei Atheromatose; die funktionellen, durch Arteriosklerose bedingten Störungen, die auf mangelhafter Durchblutung der Organe beruhen (cerebrale Arteriosklerose, Angina pectoris), werden, wenn sie nicht schon zu stark sind, durch JK oft erheblich gebessert: nach *Romberg* (1904) beruht dies auf der durch Jodkalium verminderten Blutviscosität, die ein leichteres Strömen des Blutes gestattet (*O. Müller* und *Inada*[2]); wie dieselbe zu stande kommt, ist nicht bekannt[3], auch wird die Tatsache selbst von anderen Autoren bestritten[4]. — Die von manchen Autoren behauptete erweiternde Wirkung des Jodkaliums auf die Blutgefäße existiert nicht (*Stockman* und *Charteris*[5]); und die so gedeuteten Resultate von *Thaussig*[6] — Herabsetzung der hohen Gefäßspannung in der Bleikolik — sind durch eine beschleunigte Elimination von Blei — d. h. durch eine entgiftende Wirkung des Jodkaliums zu erklären.

Noch unerklärt ist die heilsame Jodwirkung bei nervösem Asthma[7] und bei Neuralgien; etwas verständlicher bei chronischen Metallvergiftungen mit Hg und Pb, seitdem *Melsens* (1844) und später andere gezeigt haben, daß die Ausscheidung des im Organismus gebundenen Quecksilbers oder Bleis durch JK wesentlich verstärkt wird.

---

[1] *Loeb* u. *Michaud*, Biochem. Ztschr. 1907, Bd. 3; auch neoplastische Gewebe speichern Jod: vgl. *v. d. Velden*, Berliner klin. W. 1912, Nr. 18; *P. A. Lewis* u. *B. Krauß*, Journ. of biolog. Chem. 1915, Bd. 22.

[2] *O. Müller* u. *Inada*, Deutsche medizin. Wochenschr. 1904; *H. Kern*, Diss. Tübingen 1909.

[3] Vgl. dazu *Adam*, Die Viscosität des Blutes. Ztschr. f. klin. Med. 1909, Bd. 68.

[4] Vgl. *Determann* u. *Bröking*, Deutsche med. W. 1912, Nr. 21.

[5] *Stockman* u. *Charteris*, Brit. med. Journ. 1901, Nov.

[6] *Thaussig*, Wiener med. Woch. 1902, Nr. 29.

[7] Nach *G. Baehr* u. *E. Pick* erschlafft JNa im Tierexperiment die Bronchialmuskeln: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74.

Man verwendet in den besprochenen Indikationen entweder die Jodide (Jodkalium und Jodnatrium in Gaben von 0·1—1·0 *g* bis zu 10—20 *g* pro die) oder organische Jodverbindungen wie das Jodipin (10 oder 25% Jod enthaltende Jodverbindung ungesättigter Fettsäuren des Sesamöls), Sajodin (20% Jod enthaltendes Calciumsalz einer Fettsäure), Jodostarin, Jodocitin, Jodtropon u. a. m. *Präparate.*

Die jodierten Fett- und Eiweißverbindungen verursachen keine Reizung der Magenschleimhaut, wie es gelegentlich die Jodide tun. Aus den Jodfetten, die als solche resorbiert und auch in die Zellipoide aufgenommen werden, wird das Jod langsam und anhaltend abgegeben, was für manche Fälle (Bleivergiftung, Arteriosklerose u. a.) erwünscht ist. Wo eine höhere Jodkonzentration im Blut wie bei der Luesbehandlung erforderlich ist, werden die Alkali- oder Eiweißjodide vorzuziehen sein[1].

Jothion, Dijodhydroxypropan, ist eine ca. 80% Jod haltige, auf Schleimhäuten heftig brennende, lipoidlösliche Flüssigkeit, die aufgepinselt durch die Haut rasch aufgenommen wird; gewöhnlich in öliger oder glyceriniger Lösung verwendet[2].

6. Chinin.

Chinin als „Roborans“

Die Erörterung der sonstigen, physiologisch und therapeutisch festgestellten Wirkungen des Chinins erfolgt an anderer Stelle (siehe Antipyretica, S. 538, und ätiotrope Mittel, S. 594). Hier soll nur die unmittelbare Einwirkung desselben auf den Chemismus der lebenden Zellen ins Auge gefaßt werden. Die seit der Einführung der Chinarinde bekannte Erniedrigung der Körpertemperatur bei Fiebern und die Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes herabgekommener Menschen durch Chinapräparate hat den Anlaß zur Untersuchung der Stoffwechselvorgänge dabei gegeben: auch heute noch gilt Chinin als „Tonicum“ oder als „Roborans“.

verlangsamt den Energiewechsel der Zellen.

Das Hauptresultat der betreffenden Untersuchungen kann vielleicht dahin zusammengefaßt werden, daß das Chinin die gesamten Lebensprozesse der Zellen verlangsamt und hemmt, sowohl die anabolischen als auch die katabolischen: dadurch wirkt es in den geringsten Graden seiner Wirkung sparend auf den Körperbestand, in den stärksten aber allgemein lebenvernichtend unter völligem Erlöschen des Energieumsatzes. Auf welcher Elementarwirkung dies beruht, ist völlig dunkel: wir wissen nur, daß sie sich an fast allen Organismen — von niederen und höheren Pflanzen und von Protozoen aufwärts — beobachten läßt und wahrscheinlich an dem chemischen Werkzeug der Zellen, den Enzymen, angreift. Denn auch reine Enzymwirkungen werden durch Chinin geschwächt oder ganz aufgehoben (*Laqueur*[3]) und die oxydativen und synthetischen Prozesse (Säurebildung im Blut, Guajacreaktion, Hippursäurebildung in der Niere, Phosphorescenz der Leuchtbakterien) sowie die hydrolytischen und abbauenden in lebenden oder überlebenden Organen gehemmt. Dies wird von neuem bestätigt durch Versuche von *Moldovan*[4] an Colpidien, Trypanosomen, Pflanzenzellen und Säugetieren, an denen durch Chinin die Hemmung der Oxydationsprozesse nachgewiesen werden konnte.

---

[1] *Fr. Mc Lean*, The Arch. of internal Med. 1912, Nov., und 1915, Jan.
[2] *Lipschütz*, Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1906, Bd. 74.
[3] *Laqueur*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, daselbst Literatur.
[4] Bioch. Zeitschrift 1912, Bd. 47, S. 421.

Dementsprechend ist bei der Wirkung des Chinins niemals eine Steigerung der Lebensvorgänge, Regeneration oder Wachstumsförderung u. dgl., wie bei Thyreojodinwirkung, zu beobachten, weder an niederen noch an höheren Organismen.

Funktionssteigerung wahrscheinlich nur scheinbar.

Ebensowenig dürfte eine gesteigerte Arbeitsleistung, wo sie im Anfang zu bestehen scheint, auf einer wirklichen Erhöhung der Energieentwicklung beruhen; bei der Muskelarbeit z. B. tritt nach *Santesson* im Beginn der Wirkung eine Erhöhung der Leistung ein, aber bald auch eine entsprechend raschere Erschöpfung: wie bei den analogen Wirkungen des Alkohols (vgl. S. 487) kann dies auf Hemmung der anabolischen Prozesse[1] zurückgeführt werden; und gerade für Chinin ist diese Deutung die wahrscheinlichere.

Herabsetzung des Eiweißumsatzes

Alle exakten Untersuchungen haben zunächst übereinstimmend ergeben, daß die Eiweißzersetzung durch Chinin gehemmt, d. h. daß nach dem Ergebnis der N-Bilanz weniger N-haltiges Material zersetzt wird als ohne Chinin. Das gilt für den gesunden wie den fiebernden, für den gefütterten wie den hungernden Organismus[2]. Der durch Chinin kaum merklich narkotisierte, vielleicht anfangs sogar etwas erregbarer gewordene Wärmeregulationsapparat des Centralnervensystems sorgt beim Gesunden dafür, daß der Ausfall an Wärmebildung durch verminderte Wärmeabgabe (*Gottlieb*[3]) oder durch regulatorisch gesteigerte Oxydation von N-freien Stoffen gedeckt wird; daher denn nach nicht zu starker Vergiftung beim Gesunden der Gesamtenergieumsatz, gemessen an O_2-Verbrauch und CO_2-Ausscheidung, im ganzen und meist auch die Körpertemperatur unverändert bleibt. Ja, durch Überkompensation kann es bei nervös erregbaren Individuen sogar gelegentlich zu anfänglicher Temperatursteigerung kommen[4].

wird in der Norm durch Wärmeregulation ausgeglichen.

Im Fieber dagegen sinkt die Wärmebildung.

Ist der Wärmeregulationsapparat aber insuffizient und leicht ermüdbar, wie im infektiösen Fieber, so kommt die allgemein hemmende Wirkung des Chinins auch im respiratorischen Gaswechsel, d. i. auch in der Verminderung der Oxydation, mit Einschluß des N-freien Materials, zum Vorschein, und die Gesamtwärmebildung sinkt (s. Antipyretica). Diese Grundzüge der Stoffwechselwirkung des Chinins können durch seine unmittelbaren Wirkungen auf das Centralnervensystem (motorische Unruhe, Steigerung der Atemgröße) und auf den Kreislauf (Beschleunigung des Herzschlages) zum Teil verdunkelt werden.

Einschränkung des Gewebszerfalls.

Therapeutisch ist nach diesem allen von der Stoffwechselwirkung des Chinins ein „roborierender", den Ernährungszustand bessernder Effekt nicht zu erwarten: der Anbau neuen Zellmaterials wird sicher nicht gefördert, wahrscheinlich gehemmt; wohl aber mag ein konservierender, sparender Effekt erreicht werden, insbesondere, wo die Abbauvorgänge unter dem Einfluß pathologischer Reize (Thyreoidismus, infektiöses Fieber etc.) abnorm stark sind und zu

---

[1] Vgl. *Fröhlich*, Ztschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. 5; *F. S. Lee*, The amer. Journ. of Physiol. 1907, Bd. 20, S. 170.

[2] Lit. bei *Loewi*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 792; neue Versuche von *Rahel Hirsch*, Z. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13, S. 84: Die negative N- und C-Bilanz stichfiebernder Hunde wird durch Chinin selbst bei unverändert hoher Temperatur wieder positiv.

[3] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26.

[4] Vgl. *Fr. Müller*, Arch. f. klin. Med. 1893, Bd. 51.

einem raschen Schwund an Körpersubstanz und zu Kräfteverfall führen. Man kann sagen, das Chinin verlangsamt nicht nur das Leben, sondern auch das Sterben.

7. Oxydationshemmende Stoffe. „Arsengruppe."

Sauerstoffmangel.

Steigerung der normalen — allem Anschein nach optimalen — Sauerstoffversorgung des Blutes ist ohne Wirkung auf den Stoffwechsel, Herabsetzung dagegen von sehr bedeutender, u. zw. je nach ihrem Grade von verschiedener Wirkung. *Wirkung herabgesetzter Sauerstoffversorgung*

Eine geringe Herabsetzung der atmosphärischen O_2-Spannung, z. B. in Höhen von etwa 1000 *m* über dem Meere, bewirkt eine gesteigerte Neubildung roter Blutkörperchen und wahrscheinlich auch anderer Gewebe, namentlich der Muskelsubstanz, denn es kommt bei sonst gleichbleibender Nahrung zu einer Retention von Stickstoff, die viel größer ist, als dem neugebildeten Hämoglobin entspricht (*Jaquet, Jaquet* u. *Stähelin*[1]); dementsprechend konstatierte *v. Wendt*[2] in Höhen von 3000 *m* und 4500 *m* in sorgfältigen Versuchen an sich selbst neben erheblicher Retention von Stickstoff, Schwefel und Eisen (Hämoglobinbildung) auch Assimilation von Phosphor. Auch steigt der respiratorische Gaswechsel. Dies kommt wahrscheinlich bei der therapeutischen Anwendung des Höhenklimas und ähnlicher Maßnahmen wesentlich mit in Betracht. *führt, wenn gering, zum Stoffansatz,*

Umgekehrt führt eine sehr unzureichende O_2-Versorgung (große Blutverluste, schwere Anämien, starke Dyspnöe) (*Fränkel, Prausnitz*[3]) zu erheblichem, grob erkennbarem Gewebszerfall und zu Gewebsdegeneration, Verfettung und abnormer Säurebildung (NH_3-Vermehrung im Harn), zur Hemmung synthetischer Prozesse, wie der Hippursäuresynthese in der Niere etc., und zuletzt zur Lähmung aller Organfunktionen. *wenn hochgradig, zu Stoffzerfall.*

Mansfeld u. *Müller*[4] fanden an normalen, hungernden oder im N-Gleichgewicht stehenden Kaninchen bei Sauerstoffmangel die N-Ausscheidung regelmäßig sehr gesteigert, an schilddrüsenlosen Tieren blieb die Steigerung aus; sie schließen daraus, daß jene Stoffwechselerhöhung Folge einer Reizung der Schilddrüse durch den Sauerstoffmangel sei.

Wie der Sauerstoffmangel in geringen Graden eine vorteilhafte Anregung des Stoffwechsels mit regeneratorischem Stoffansatz, in höheren Graden erhöhten Zerfall (Sterbestoffwechsel) verursacht, haben auch eine Reihe von chemischen Agenzien ähnliche Folgen; und es ist deshalb nicht ganz unwahrscheinlich, daß ihre Wirkung in *Die „Arsengruppe" wirkt in gleicher Weise.*

---

[1] *Jaquet,* Programm Basel 1904; *Jaquet* u. *Stähelin,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46; vgl. auch *v. Planta,* Ernährung von Kindern im Hochgebirge. Z. f. Balneol. 1912, IV., S. 538.

[2] *v. Wendt,* Arb. Physiol. Inst. d. Univ. Helsingfors (Festschrift). Leipzig 1910, S. 151.

[3] *Fränkel, Virchows* Arch. 1876, Bd. 67; *Prausnitz,* Sitz.-Ber. Ges. Morph. u. Physiol. München 1890.

[4] *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, S. 157; nach *Mansfeld* hängt auch die Blutbildung aus Sauerstoffmangel von der Schilddrüse ab. VII. Kongr. d. Zentrverb. d. Balneol. Öst. in Meran. Berlin 1913; *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 152.

letzter Instanz darauf beruht, daß sie das Protoplasma an der Verwertung des Sauerstoffes hindern (*Loewi*[1]). Es sind dies

a) Phosphor,
b) Arsen- und Antimonverbindungen,
c) Eisen, Quecksilber.

a) Phosphor.

Phosphor. Pharmakologisch wirksam ist nur der reaktionsfähige gelbe Phosphor, u. zw., wie es scheint, als solcher; es ist keine seiner Verbindungen bekannt, die die gleiche oder auch nur ähnliche Wirkung entfaltete (*Schuchardt*[2]), es sei denn, daß aus ihr freier P abgespalten wird (*Santesson*[3]).

Der Phosphor ist in Wasser sehr wenig, in vielen organischen Lösungsmitteln und in Fetten ziemlich leicht löslich; er wird im Verdauungskanal langsam absorbiert und ruft auch nur sehr langsam und allmählich die ihm eigentümlichen Wirkungen hervor. Extracellulär wird er im Organismus kaum oxydiert; wenigstens hält er sich in arteriellem Blute suspendiert tagelang (*H. Meyer*[4]) unverändert, obwohl er sich außerhalb des Organismus an der Luft sehr leicht oxydiert.

Einfluß auf Wachstum und Zellneubildung In sehr kleinen Mengen — $^1/_2$—1 *mg* pro die am Menschen — beigebracht, äußert der Phosphor einen steigernden Einfluß auf den Stoffwechsel, d. h. auf Wachstum und Neubildung von Geweben. Dies darf man schließen aus der klinisch beobachteten günstigen Beeinflussung des gesamten Ernährungszustandes und der ungewöhnlichen Gewichtszunahme der wegen Rachitis mit Phosphor behandelten Kinder (*Kassowitz, Hagenbach*[5] u. a. 1884). Genau messende Versuche liegen hierüber allerdings nicht vor, weder an Kindern noch an jungen Tieren; dagegen ist einiges Genauere bekannt über das Verhalten des Blutes und des Knochengewebes.

der roten Blutkörperchen Beim Menschen wird im Beginn der Phosphorwirkung die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt (*Gowers, Thaussig*[6]), und auch nach hohen, vergiftenden Dosen scheint die Bildung der roten Blutkörperchen über die Norm gesteigert zu sein, da ihre Zahl bei Säugetieren auch bei schwerer Vergiftung nicht abzunehmen pflegt, obwohl aus der stark gesteigerten Gallenfarbstoffbildung (*Stadelmann*[7]) auf einen erhöhten Zerfall der roten Blutkörperchen geschlossen werden muß[8].

des knochenbildenden Gewebes. Die Knochenbildung wird durch Phosphor in sehr deutlich erkennbarer Weise beeinflußt; bei jungen Tieren wird in der Wachstumsschicht der Epiphysen anstatt spongioser Substanz kompaktes Knochengewebe gebildet: die Knochenschicht hypertrophiert auf Kosten

---

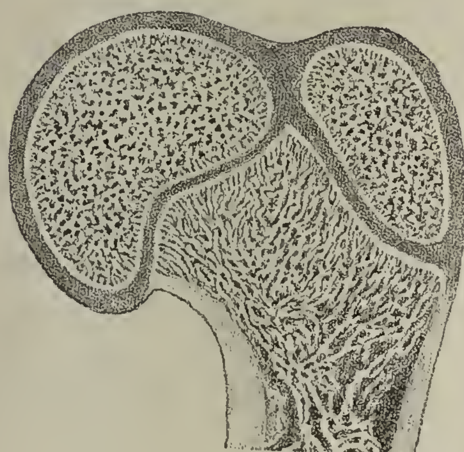
[1] *Loewi*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 693.
[2] *Schuchardt*, Ztschr. f. rat. Med. 1856, N. F., Bd. 7.
[3] *Santesson* u. *Malmgren*, Skand. Arch. Physiol. 1904, Bd. 15, S. 259 u. 420.
[4] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.
[5] *Kassowitz*, Ztschr. f. klin. Med. 1884, Bd. 7; *Hagenbach*, Correspbl. f. Schweiz. Ärzte 1884; *Neumann*, Diss. Rostock 1896.
[6] *Thaussig*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30.
[7] *Stadelmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24.
[8] Beim Huhn überwiegt in der ersten Zeit der Zerfall, und die Zahl der Blutkörperchen sinkt stark; daß dabei die Neubildung sehr lebhaft ist, geht aus der raschen Wiederkehr der normalen Zahl hervor. *Gowers*, bei *Limbeck*, Grundriß d. Path. d. Blutes, Jena 1892; *Thaussig*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30; *J. Vogel*, Arch. d. Pharmacodynamie 1902, Bd. 10.

des jungen Markes (*Wegner*[1]), ähnlich wie es *Schiff*[2] als Folge dauernder Kongestion und entzündlicher Wundreizung nach Durchschneidung der Schenkelnerven am Unterschenkel und Fußknochen junger Tiere beschrieben hat (vgl. Fig. 63 u. 64). Hier veranlaßt also der Phosphor unzweifelhaft einen Wachstumsreiz oder, anders ausgedrückt, ein Überwiegen des anabolischen über den katabolischen Prozeß im Stoffwechsel des Knochengewebes. Chemisch-analytisch hat *Kochmann*[3] die Zunahme des Kalks in den Knochen unter dem Einfluß von chronischer P-Vergiftung nachgewiesen (von 21% der Trockensubstanz auf 25%), sowie die Retention von Kalk und Phosphorsäure nach Darreichung von Phosphor an Hunde.

Gesteigerter Zerfall in anderen Zellen

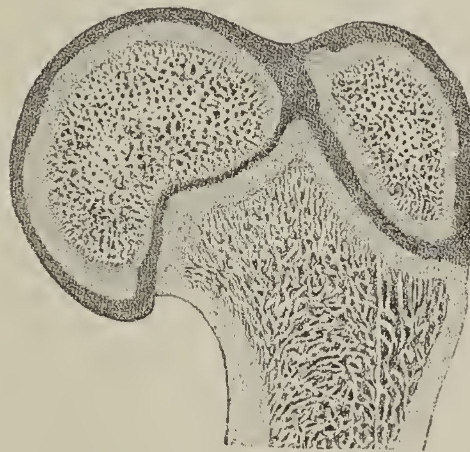
Im Stoffwechsel der übrigen Organe macht sich die schädigende Wirkung vergiftender Gaben von Phosphor in viel höherem Grade geltend: morphologisch tritt sie deutlich sichtbar an der Leber, dem Herzen, den Nieren, zum Teil auch am Zwerchfell und den übrigen Muskeln hervor, welche sämtlich mehr oder weniger fettig degeneriert erscheinen; in der Leber und im Herzen handelt es sich dabei um Einwanderung von Fett aus anderen Geweben[4], in der Niere, wie es scheint, um ein Frei- und Sichtbarwerden des normal vorhandenen, aber latenten Fetts und Lecithins (*Rubow, Mansfeld*[5]).

Fig. 63.



normal

Fig. 64.



nach Phosphorfätterung

Femurkopf vom Kalbe (nach Wegner).

Auch die Capillarendothelien verfetten, und es entstehen leicht Hämorrhagien. Chemisch-analytisch ergibt sich ein stark vermehrter Gewebszerfall unter bedeutender Störung der Synthesen, Oxydationen und Spaltungen: der Sauerstoffverbrauch, die Kohlensäurebildung sind vermindert, es wird weniger Fett, dafür umsomehr Kohlenhydrat und Eiweiß zersetzt, jedoch zum Teil nur unvollständig abgebaut, so daß merkliche Mengen unfertiger Abbauprodukte (Amidosäuren, Peptone, Milchsäuren u. a. m.) im Blut und Harn gefunden werden. In Über-

---

[1] *Wegner*, *Virchows* Arch. 1872, Bd. 55.

[2] *Schiff*, C. r. A. Sc. 1854.

[3] *Kochmann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 119, S. 417, und Biochem. Ztschr. 1912, Bd. 39, S. 81.

[4] Lit. bei *Loewi*, *v. Noorden*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 778ff.

[5] *Rubow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52; ebenso im Blut: *Mansfeld*, Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 666.

einstimmung damit fand *Jacoby*[1] eine bedeutende Steigerung der autolytischen Eiweißspaltung in Lebern, die phosphorvergifteten Tieren entnommen waren, im Vergleich zur Autolyse normaler Organe. Auch in der isolierten Niere wird durch Zusatz von Phosphor zur durchströmenden Blutmischung die Hippursäuresynthese stark gehemmt (*Hauser*[2]).

vielleicht durch Hemmung des O_2-Verbrauchs.

Wie schon erwähnt, decken sich diese Stoffwechselstörungen in vielen Punkten mit den durch O_2-Mangel hervorgerufenen, und es ist demnach nicht ganz unwahrscheinlich, daß der Phosphor die Körperzellen, welche er vergiftet, weniger fähig macht, den O_2 in normaler Weise zu verwerten.

Phosphorvergiftung.

Funktionell macht sich die Phosphorvergiftung an sämtlichen Organen als zunehmende Schwächung der Arbeitskraft geltend; die Gehirnzellen stellen zuerst ihre normale Funktion ein: der Vergiftete verfällt in Apathie und Bewußtlosigkeit, mitunter auch in Delirien; die Körperbewegungen werden matt und kraftlos, das Herz, die Gefäßinnervation erlähmen. Bei verhältnismäßig rascher Aufnahme größerer Phosphormengen ins Blut kann vor allen übrigen Erscheinungen unmittelbar das Herz gelähmt werden[3].

Ihre Behandlung.

Die Behandlung der Phosphorvergiftung kann nur in der Entfernung des Giftes aus dem Magen bestehen, oder sie kann bezwecken, den Phosphor im Magendarmkanal zu oxydieren und so unschädlich zu machen. Das dazu geeignete Mittel ist Kupfersulfat, durch das der Phosphor unter Reduktion des Kupferoxyds zu Phosphorsäure oxydiert wird, während der noch unveränderte Phosphor sich mit dem reduzierten Cu zu unlöslichem Phosphorkupfer verbindet. Auch übermangansaures Kali ist in gleichem Sinne wirksam. Das zu demselben Zweck empfohlene ozonhaltige Terpentinöl ist von fraglicher Wirkung.

Arbeiter, die Phosphordämpfen dauernd ausgesetzt sind, wie bei der jetzt fast überall verbotenen Herstellung von Weißphosphor-Zündhölzchen, erkranken an schwerer osteoplastischer Nekrose der Kieferknochen; diese „Phosphornekrose“ war der Ausgangspunkt für die erwähnten wichtigen Untersuchungen *Wegners*.

Anwendung des Phosphors.

Therapeutisch ist der Phosphor nach seiner Entdeckung als hervorragender Bestandteil der Gehirn- und Nervensubstanzen längere Zeit bei verschiedenen nervösen Störungen angewendet worden; angeblich oft mit großem Erfolg. In Anbetracht der analogen, auch heute noch als berechtigt geltenden Anwendung des ganz ähnlich wirkenden Arseniks (s. weiter unten) wird man diese älteren Angaben nicht ohneweiters als irrtümlich bezeichnen dürfen.

In den Versuchen von *Wegner* hat die von *Kassowitz* eingeführte Anwendung des Phosphors bei der Rachitis und der Osteomalacie eine gesicherte Grundlage. Insbesondere sind die Heilerfolge bei rachitischen Kindern nicht zu bestreiten, wobei hervorzuheben ist, daß nicht nur die Knochenbildung zur Norm geführt wird, sondern auch die übrigen Begleiterscheinungen rachitischer Erkrankung, der Glottiskrampf und bei der Osteomalacie vor allem die von Bändern und Periost ausgehenden quälenden Schmerzen[4] oft überraschend schnell schwinden. Immerhin sind die Gefahren der P-Behandlung groß, weil die Geschwindigkeit der Resorption vom Darmkanal aus und damit die Wirkungsintensität allem Anscheine nach sehr verschieden und durchaus unberechenbar ist. Gaben von 1 *mg* Phosphor täglich

---

[1] *Jacoby*, Ztschr. f. physiol. Chemie 1900, Bd. 30.

[2] *Hauser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.

[3] Vgl. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.

[4] *A. Schiff*, Wiener med. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — Über den Einfluß von P-Lebertran auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder: *Birk*, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908, Bd. 7.

(2 Teelöffel von Phosphorlebertran, 0·01 : 100), wie es von den Kinderärzten empfohlen wird, werden oft ohne Schaden ertragen, haben aber auch schon nach wenigen Tagen zu tödlicher Vergiftung geführt (*Nebelthau*[1]). Man sollte versuchen, den Phosphor durch den sicherer dosierbaren Arsenik zu ersetzen, wofern nicht etwa die beobachteten Heilerfolge überhaupt viel weniger dem Phosphor selbst, als vielmehr den natürlichen „Beistoffen" des fast immer dabei mitgegebenen Lebertrans zugeschrieben werden müssen (vgl. S. 192); was einstweilen noch nicht einwandfrei entschieden ist.

b) Arsen.

Arsen. Arsen ist in allen seinen reaktionsfähigen Verbindungen pharmakologisch wirksam, u. zw. in letzter Linie als Anion AsO_3 oder AsO_4. Die Arsensäure ist als solche kaum wirksam und wird es erst durch die beim Warmblüter rasche[2], beim Kaltblüter sehr langsame Reduktion zu arseniger Säure[3]. Die organischen As-Verbindungen (Kakodylsäure) $(CH_3)_2AsO_2H$ und der Arsenwasserstoff AsH_3 üben zunächst eigenartige Wirkungen aus; AsH_3 z. B. wirkt sehr heftig hämolytisch und kann dadurch unmittelbar töten. Bei chronischer Zufuhr kleiner Mengen treten diese Eigenwirkungen nicht merklich hervor, wohl aber entwickelt sich durch Bildung von AsO_3 (*Heffter*[4]) allmählich die typische As-Wirkung. Das gleiche gilt auch für das Atoxyl (paramidophenylarsinsaures Na) (*Igersheimer*[5]). Jedoch ist besonders zu bemerken, daß die organischen As-Verbindungen, wie Atoxyl, Salvarsan etc., vermöge ihrer besonderen, jeder Verbindung eigenen Löslichkeiten in den Organstoffen — verschiedenen Lipoiden und Albuminsubstanzen — das Arsen rasch an Orte bringen, an die es als anorganisches Arseniat oder Arsenat überhaupt nie oder nur nach monate- oder jahrelanger Einwirkung allmählich gelangt. Wird dann die organische As-Verbindung am Ort ihrer Ankunft und Ablagerung zersetzt, so tritt hier eine scheinbar specifische, d. h. heterotope As-Wirkung auf, wie z. B. die Opticusatrophie durch Atoxylvergiftung. Das gleiche gilt selbstverständlich auch für andere metallorganische Verbindungen (z. B. von Antimon, Quecksilber, Blei, Zinn u. s. w.).

Elementarwirkungen. Weder die arsenige noch die Arsensäure gehen ohneweiters mit Bestandteilen des Protoplasmas erkennbare oder sonstwie nachweisbare Verbindungen ein: ihre Lösungen sind daher zunächst ganz ohne sichtliche morphologische oder funktionelle Wirkung sowohl auf nervöse als auch auf andere organische

[1] *Nebelthau*, Münchner med. Woch. 1901, Nr. 34. Literatur und Kritik über Vergiftungen durch Phosphorlebertran: *Magnus*, Viertelj.-Schr. f. ger. Med. u. öff. Sanit.-Wesen 1914. Bd. 47. — In einer Lösung von Phosphor in ungesättigten Glyceriden, wie Olivenöl oder Lebertran, bilden sich bei Zutritt von Sauerstoff leicht Additionsprodukte mit P_2O_3 oder P_2O_4, Phosphorite oder Phosphorate (*Willstätter* u. *Sonnenfeld*, Ber. d. D. Chem. Ges. 1914, S. 2801). Über die pharmakologische Wirkung solcher Verbindungen ist nichts bekannt.

[2] *G. Joachimoglu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80.

[3] *G. Joachimoglu*, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70; derselbe mit *E. Friedberger*, ebenda 1917, Bd. 79 (Wirkung auf Protozoen und pflanzl. Zellen).

[4] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 230. Untersuchungen über die Wirkung von AsH_3: *v. Oettingen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80 (außer hämolytischen auch centralnarkotische Wirkungen); *G. Joachimoglu*, ebenda 1919, Bd. 85 (genaue Untersuchung der Blutwirkung).

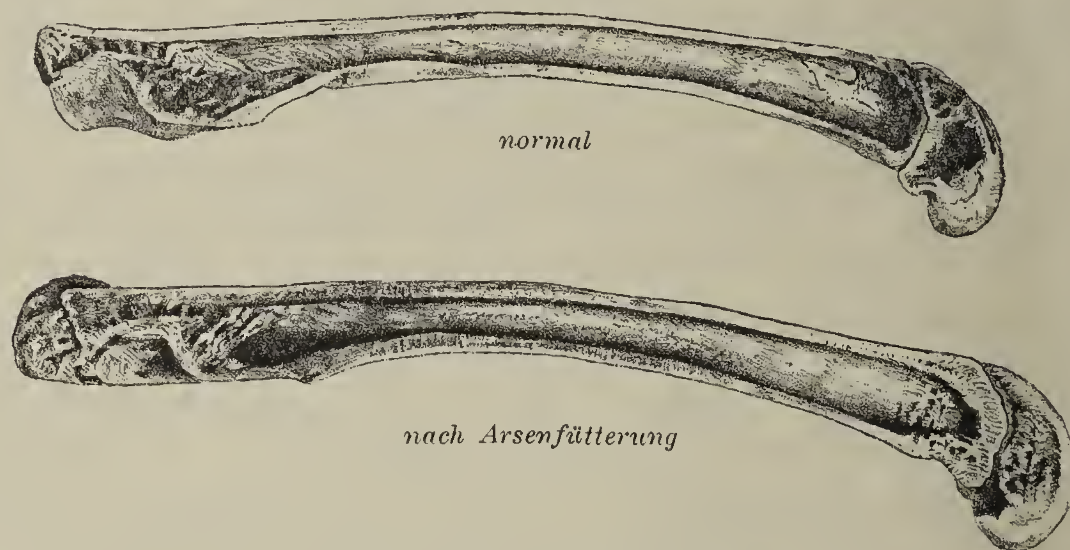
[5] *Igersheimer* u. *Rothmann*. Ztschr. f. phys. Chem. 1909, Bd. 59, S. 256 (vgl. S. 602).

Gebilde. Nach einiger Zeit aber erlischt das Leben der stark vergifteten Zelle und sie verfällt der postmortalen Zersetzung. Ob diese Wirkung auf katalytischer Hemmung lebenswichtiger Prozesse beruht oder auf chemischer Bindung irgend eines für das Zelleben notwendigen Minimumstoffes des Protoplasmas durch das Arsen, ist nicht bekannt. Fermente werden durch Arsenik nicht merklich beeinflußt, was nicht gerade für eine „katalytische" Wirkung spricht (*Schäfer* und *Böhm*[1]). Für die Möglichkeit einer specifischen chemischen Bindung von As im Protoplasma spricht dagegen die Angabe von *Bertrand* (1903), daß As sich als integrierender Bestandteil in allen lebenden Zellen findet; *Bertrand* fand es auch im Hühnerei ($^1/_{200}$ *mg*), u. zw. das meiste im Eigelb.

Stoffansatz nach kleinen Gaben.

Dem Wesen nach ist die Stoffwechselwirkung des Arseniks die gleiche wie die des Phosphors: in sehr kleinen Mengen hemmt Arsenik die Oxydationen[2], es befördert das Wachstum, den Stoffansatz, d. h. ein Überwiegen der Assimilations- über die Dissimilationsvorgänge. Dieser Einfluß ist den Tierzüchtern seit langem bekannt und wird auch von den sog. Arsenessern in Steiermark als feststehend an-

Fig. 65.



Kaninchenfemur (nach Gies).

genommen; der Chemiker *Kopp* beobachtete an sich selbst beim Arbeiten mit Arsenverbindungen eine Körpergewichtszunahme von 10 *kg* im Laufe von 2 Monaten (*Gies*[3]). Exakte Versuche an Tieren haben diese einfachen Erfahrungen bestätigt (*Weiske*[4]), u. zw. sowohl durch den Vergleich des Wachstums normaler und mit As behandelter Tiere, wie durch Bestimmung des Stoffwechsels. *Gies* fütterte neugeborene Kaninchen vom gleichen Wurf teils ohne, teils mit arseniger Säure, anfangend mit $^1/_2$ *mg* täglich: nach 4 Wochen ergab sich eine Gewichtsdifferenz von ca. 30% zu gunsten des mit As gefütterten Tieres, das auch durch glänzendes Fell und reichliche Fettentwicklung im Unterhautbindegewebe und Peritonealraum sich vor dem Kontrolltiere auszeichnete. Die Knochen des As-Tieres waren länger, in der Corticalis dicker und zeigten, wie nach P-Wirkung, unter den Epiphysen eine dicke, kompakte Knochenmasse (Fig. 65). Das gleiche ließ sich an Schweinen und Hühnern beobachten, ja, auch die von arsenbehandelten Tieren geworfenen Jungen waren viel stärker als die von normalen.

Einfluß auf das Wachstum,

[1] *Schäfer* u. *Böhm*, Verh. d. Würzb. Ges. 1872, Bd. 3.
[2] *Onaka*, Ztschr. f. phys. Chem. 1911, Bd. 70, S. 433.
[3] *Gies*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 8.
[4] *Weiske*, Journ. f. Landwirtschaft 1875.

Auch die Bildung der roten Blutkörperchen, bzw. des Hämoglobins[1] wird durch As wahrscheinlich gesteigert; ganz Sicheres darüber ist allerdings nicht festgestellt (cf. *Bettmann*, 1897; *R. Stockman*, 1903) (cf. Art. Blut). *auf die Neubildung von Blutkörperchen.*

Entsprechend dieser Verstärkung der assimilatorischen Vorgänge ergab die Untersuchung der N-Bilanz eine Retention, d. h. Ansatz von Eiweiß (*Weiske, Imjanitoff*[2]). Über den Gesamtenergiewechsel unter dem Einflusse kleiner As-Gaben ist nichts Entscheidendes bekannt. *auf Eiweißansatz.*

Ein fördernder Einfluß des As wird auch für die Entwicklung von Infusorien (*Sand*, 1901), von höheren Pflanzen (*Zeller*, 1826) und Hefen etc. (*H. Schulz*, 1888) behauptet.

Den assimilatorischen, d. h. Wachstum und Regeneration fördernden Einflüssen kleinster As-Mengen steht — wie beim Phosphor — die entgegengesetzte Wirkung größerer Gaben As gegenüber: Gewichtsabnahme unter gesteigertem Zerfall von Gewebselementen und entsprechender Hemmung von Organfunktionen. Man beobachtet Schädigungen und abnormen Zerfall der Blutkörperchen (*Bettmann, Stierlin, Stockman, Charteris*[3]), infolgedessen Auftreten von Ikterus; aus der N-Bilanz ergibt sich Erhöhung des Eiweißzerfalls (*Gäthgens, Kossel, Imjanitoff*[4]), gleichzeitig ist der Gaswechsel vermindert (*Chittenden*[5]). Dazu kommt Verfettung der Organe, Auftreten von Milchsäure im Blut und Harn, Unfähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden (*Naunyn, Luchsinger, Konikoff*[6]). *Stoffzerfall nach großen Gaben.*

Unzweifelhaft gehen beide Wirkungen, die wachstumsfördernde und die zerstörende, oft, vielleicht sogar in den meisten Fällen nebeneinander her. Entsprechend der jeweiligen Resistenz und Lebenskraft der verschiedenen Organzellen, noch mehr vielleicht entsprechend der verschiedenen Verteilung des Giftes im Organismus wird sich an der einen Stelle der fördernde, aufbauende Einfluß, an einer anderen bereits der zerstörende, an wieder anderen Stellen gar kein merklicher Einfluß geltend machen[7]. *Kombination beider Wirkungen.*

Am normalen Organismus werden bei chronischer Vergiftung in erster Linie die chemisch am meisten und am vielseitigsten beanspruchten Zellen geschädigt, namentlich die der Leber, der Niere, der Capillaren und des Blutes. Gewisse pathologische Neubildungen aber, maligne Lymphome, syphilitische Gummata u. a., unterliegen dem Anschein nach besonders leicht der dissimilatorischen Wirkung des Arsens. Dies gibt die Möglichkeit, durch As manche pathologischen *Einschmelzung pathologischer Gewebe.*

[1] *Delpeusch*, Thèse de Paris 1880.

[2] *Weiske*, l. c. 1875; *Imjanitoff*, zit. nach *Maly*, 1901, S. 751.

[3] *Bettmann*, 1897; *Stierlin*, 1889 etc., cf. Lit. bei *Stockman* und *Charteris*, 1903.

[4] *Gäthgens*, Zbl. f. med. Wiss. 1875 u. 1876; *Kossel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5; *Imjanitoff*, l. c.

[5] *Chittenden*, nach *Maly*, 1887, S. 17.

[6] *Naunyn, Ziemssens* Handb. Bd. 15, S. 350; *Luchsinger*, Diss. 1875; *Konikoff*, zit. nach *Maly*, 1876; *I. Feitelberg*, Einfluß einiger Gifte auf die Alkalescenz des Blutes. Diss. Dorpat 1883.

[7] Die Wirkungsdifferenz tritt auffallend stark an Pflanzen hervor: Chlorophyllhaltige Pflanzen sind sehr empfindlich gegen Arsenik, von den chlorophyllfreien sind die Hefepilze und viele Bakterien sehr unempfindlich, die Schimmelpilze aber ganz immun.

Wucherungen anzugreifen, ohne dem Kranken selbst erheblichen oder dauernden Schaden zuzufügen.

Akute Arsenvergiftung.

Ein Verständnis der therapeutischen Wirkungen aus den unmittelbaren funktionellen Störungen zu gewinnen, die die experimentelle akute Arsenvergiftung verursacht, ist vorläufig nicht möglich. Bei dieser beherrschen zwei oft, aber nicht immer, nebeneinanderlaufende Erscheinungsreihen das Vergiftungsbild, 1. Schwächung, in schwersten Fällen ganz akute Lähmung des Centralnervensystems: Mattigkeit, Bewußtlosigkeit, Koma, Lähmung der lebenswichtigen Medullarcentren (Gefäße, Atmung) und 2. schwere Schädigung des Intestinaltraktes, die auch nach subcutaner oder intravenöser Vergiftung eintritt: heftige Schmerzen, Erbrechen, choleraartige Durchfälle. Mit den Magendarmstörungen scheint in nahem Zusammenhang die zugleich einsetzende Circulationsstörung zu stehen: tiefes Sinken des arteriellen Blutdruckes, kleiner, matter Puls. Die experimentelle Analyse hat ergeben, daß, abgesehen von unmittelbarer Schwächung des Herzmuskels, die Gefäßnervencentren an Erregbarkeit verlieren, und daß auch zuletzt die Darmgefäße auf periphere elektrische Reizung der Nervi splanchnici nicht mehr reagieren: es sind die contractilen Elemente der Mesenterialcapillaren völlig gelähmt, so daß in ihnen und dem zugehörigen Venennetz sich das Blut ansammelt und staut (*Pistorius, Heubner*[1]). Die Folgen der Capillarlähmung sind reichliche Transsudation von fibrinöser Flüssigkeit in den Darm, dessen stellenweise verfettete Epithelien abgehoben und durch Exsudatmassen zu einer Pseudomembran verklebt sein können (*Lesser, Pistorius*), und reichliche, wässerige, mit Schleimhautfetzen und zum Teil mit Blut untermischte Durchfälle.

Capillarlähmung durch Arsen.

Die durch die Blutstagnation, zum Teil wohl auch durch das ausgeschiedene As_2O_3 direkt geschädigte Darmschleimhaut wird den sie dauernd treffenden Angriffen von Bakterien und namentlich Verdauungsfermenten keinen ausreichenden Widerstand leisten können und zum Teil der raschen Zerstörung unter Geschwürsbildung verfallen („toxische Autolyse"). Im Dickdarm sind dementsprechend die Nekrosen bei Arsenvergiftungen viel ausgedehnter und stärker als in dem von Fäulnisprozessen nahezu freien Dünndarm[2]. Typische Veränderungen der Nieren und Nebennieren durch As_2O_3 und durch organische As-Verbindungen haben *W. H. Brown* u. *L. Pearce* beschrieben und abgebildet[3].

Die entferntere Folge ist hochgradige Anämie aller übrigen Organe, Anurie, Erstickung des Centralnervensystems, Krämpfe und Lähmung.

Daß die centrale Arsenlähmung aber nicht nur auf diese Anämie, sondern auch auf unmittelbare Giftwirkung zu beziehen ist, folgt namentlich aus Versuchen an Fröschen, deren Centralnervensystem die Anämie — z. B. durch Herzstillstand oder durch Ersatz des Blutes durch NaCl-Lösung (Salzfrosch) — stundenlang ertragen kann, durch Vergiftung mit Arsen aber in kurzer Zeit absteigend gelähmt wird.

Folgen der Capillarlähmung.

Von allen Gefäß- und Lymphcapillaren sind diejenigen des Splanchnicusgebietes der Arsenvergiftung gegenüber die empfindlichsten und werden bei der ganz akuten Vergiftung nahezu allein sichtlich verändert. Bei chronischen Vergiftungen oder auch bei anhaltendem medizinischen Gebrauch zeigt sich die Capillarlähmung

[1] *Pistorius*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16; *Heubner*, ebenda 1907, Bd. 56, S. 370.

[2] cf. *Cloëtta*, Versuche am Hund. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54.

[3] The Journ. of exp. Med. 1915, Bd. 22, Nr. 5.

und die Degeneration aber auch und oft sogar vorwiegend an anderen Schleimhäuten (Conjunctivitis mit Ödem der Lider, Angina, Rhinitis etc.) und auch an der äußeren Haut: Auftreten von masern- und scharlachartigen Exanthemen oder auch von Herpes zoster, endlich von „Arsenmelanose": Braunfärbung der Haut als Rückstand chronischer Hautentzündung, die Monate und Jahre dauern kann. Auch die peripheren Läsionen des Nervensystems, die unter dem Bilde der Polyneuritis (Lähmungen, Parästhesien) bei der chronischen Arsenvergiftung auftreten können, dürften auf eine primäre Vergiftung ihrer Capillaren zurückzuführen sein.

Therapeutische Anwendung von Arsenverbindungen.

Inwieweit auch bei den heilsamen Erfolgen der arsenigen Säure solche „Capillarwirkungen" in den Gebieten der Haut, des Nervensystems u. s. w. beteiligt sind, wissen wir nicht. Möglich, daß es bei der Abheilung von Psoriasiseruptionen der Fall ist. Für den durch klinische Erfolge sichergestellten Nutzen von As zur Beseitigung von Neuralgien und manchen Neurosen (Chorea, Asthma nervos.) fehlt uns einstweilen jede Erklärung. Dagegen mag die anfangs erörterte elementare Stoffwechselwirkung der As_2O_3, die sich, je nach der specifischen Empfindlichkeit oder Zugänglichkeit der Organzellen, als beschleunigtes Wachstum oder als beschleunigter Tod und Zerfall der Zellen geltend machen kann, wohl als theoretische Grundlage für jene Arsenanwendungen betrachtet werden, in denen es sich entweder um Förderung der Ernährung und des Wachstums von zu schwach entwickelten Organen oder um Einschmelzen und Vernichten von pathologischen Bildungen oder von Parasiten handelt. Dahin gehört die therapeutische Anwendung des Arseniks einerseits bei allgemein schlechter Ernährung, bei Kachexie, bei Chlorose, bei Störungen des Knochenwachstums (Rachitis, Osteomalacie), wo der Arsenik den viel schwerer in seiner Wirkung berechenbaren Phosphor ersetzen sollte; anderseits bei malignen Lymphomen, bei Pseudoleukämie, bei Lues und bei einigen andern parasitischen Erkrankungen. Die üblichen Dosen bewegen sich zwischen 0·5—5·0 *mg* Acid. arsenicos. Innerlich in Pillen oder im Liquor arsenicalis Fowleri, einer 1%igen As_2O_3-Lösung als Kaliumsalz; subcutan als Natronsalz in genau neutralisierter Lösung („*Ziemssensche*" Lösung); oder in organischen Verbindungen wie Elarson, Kakodylat, Arsamon[1] u. a., oder in arsenhaltigen Mineralwässern.

Stark eisenhaltige Arsenwässer sind die Eisenvitriolquellen von Roncegno (ca. 42 *mg* As_2O_3 i. L.) und Levico (6 *mg* As_2O_3 i. L.), beide in Südtirol, sowie die Guberquelle (6 *mg* As_2O_3 i. L.) in Bosnien; nahezu eisenfrei erdalkalisch muriatisch die Dürkheimer Maxquelle in Bayern (17·4 *mg* As_2O_3 i. L.)[2].

Endlich sei erwähnt die örtliche Abtötung von Geweben durch Arsenikpasten (z. B. Epitheliome), jetzt fast nur noch in der Zahnheil-

[1] Elarson ist chlorarsenobehenolsaures Strontium, 13% As enthaltend, in Tabletten zu 0·5 *mg* As; *E. Fischer* u. *Klemperer*, Ther. d. Gegenw. 1913, Bd. 54, S. 1. Kakodylsaures (dimethylarsinsaures) Natron enthält ca. 54% As, das im Organismus nur teilweise abgespalten wird (*Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46). Arsamon ist eine 5%ige Lösung von monomethylarsinsaurem Natron.

[2] Lit. über Arsenwässer bei *Ebler*, As-Gehalt d. Maxquelle etc. Heidelberg 1907. *Gany*, Les sources arsén. d'Europe. Algèr 1909; *Glax*, Balneologie. Stuttgart 1900. *F. Goldmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1915, S. 79.

kunde zum Töten der Zahnwurzelnerven benutzt, die durch die Arseneinlage zur Degeneration gebracht werden[1].

Organische Arsenverbindungen. Zur möglichst sicheren und für den Menschen relativ unschädlichen, ätiotropen Wirkung auf Parasiten haben sich die organischen As-Verbindungen als besonders geeignet erwiesen, so u. a. das amidophenylarsinsaure Natron (Atoxyl) und das Salvarsan (s. das Weitere S. 600 ff.).

Verhalten der arsenigen Säure im Organismus. Die arsenige Säure wird langsam und, wie es scheint, überhaupt nicht vollständig aus dem Körper — u. a. auch durch die Milchdrüsen (*Selmi*) — ausgeschieden; nach Verfütterung fand sich beim Menschen und Hunde ein größerer Teil im Kot, ein kleinerer (4—14%) im Harn; ein sehr bedeutender Rest (20—80%) gelangt überhaupt nicht in nachweisbarer Art zur Ausscheidung[2]; dasselbe ist der Fall nach subcutaner Applikation, nur daß dann der größere Teil (10—19%) im Harn, der kleinere (3—4%) im Darm ausgeschieden wird. In den Haaren wird ein kleiner Teil gespeichert und verläßt bei der Abstoßung der Epidermoidalgebilde den Organismus. Ob und in welcher Form sonst (etwa in den Knochen?) Arsen im Körper verbleibt, ist nicht bekannt.

Gewöhnung an Arsenik. Nach wiederholter vorsichtiger Zufuhr von Arsenik in den Magen steigt die Toleranz, so daß sonst sicher krankmachende Mengen und vielleicht sogar das Drei- bis Vierfache einer mitunter tödlichen Dosis ohne Schaden ertragen werden. Das ist an den Arsenikessern in Steiermark beobachtet und an Tieren experimentell bestätigt worden[3].

Dabei scheint die Retention des Arsens zuzunehmen, also möglicherweise die Fähigkeit, Arsenik in einer ungiftigen organischen Form zu fixieren. Nach *Cloëtta* soll dagegen die Resorption des As_2O_3 vom Darmkanal aus abnehmen, die Darmschleimhaut also gegen den gepulverten Arsenik resistent und undurchlässig werden. Nach den genauen Beobachtungen von *G. Joachimoglu*[4] wird jedoch die Resorption fester arseniger Säure durch die As-gewöhnte Schleimhaut nicht absolut vermindert, wohl aber so hochgradig aufgehalten, daß eine akute Vergiftung nicht zu stande kommt. Ob gleichzeitig auch eine allgemeine „Gewöhnung der Gewebszellen“ an den specifischen Arsenreiz stattfindet, ist nicht genügend untersucht. Bei der Wirkung auf Hefezellen scheint es der Fall zu sein; bei Tieren ist es ganz zweifelhaft: *Hausmann* fand nur, daß bei As-gewöhnten Hunden die Schleimhäute gegenüber der unmittelbaren Ätzwirkung von As_2O_3 erheblich widerstandsfähiger als sonst waren; *Cloëttas* arsengewöhnter Hund starb wenige Stunden nach der subcutanen Injektion von nur $^1/_{60}$ der seit Monaten per os schadlos ertragenen Dosis.

Antimonverbindungen. *c)* Antimonverbindungen. Ebenso wie Arsenik sind auch Antimonpräparate (Spießglanzerz) in manchen Gegenden in Gebrauch, um die Ernährung und Mästung von Tieren zu fördern. Die Wirkungen auf den tierischen Organismus sind der Art nach in der Tat die

---

[1] *B. Klein, Obersteiners* Arb., Leipzig u. Wien 1914, Bd. 21.

[2] Vgl. *Hausmann, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113; *Heffter,* Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15, und Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanit.-Wesen 1915, Bd. 49 (Speicherung von As in den Haaren).

[3] Vgl. *Hausmann,* l. c.; *Cloëtta,* l. c. 1906; *G. Joachimoglu,* Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. 1916, Bd. 26, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79 u. 80.

[4] *G. Joachimoglu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79.

gleichen und nur dem Grade und der Aufeinanderfolge der Einzelwirkungen nach verschieden: das gilt auch für den Stoffwechsel[1]. Praktisch hat man Brechweinstein ebenso wie Arsen gegen Psoriasis angewandt; jetzt dient er fast nur als Emeticum (s. Emetica) und in organischer Bindung als ätiotropes Mittel gegen Trypanosomen und Spirillosen (vgl. S. 606).

d) Selenverbindungen. Selenige Säure, SeO_3H_2, hat dieselben Stoffwechselwirkungen (gesteigerter Protoplasmazerfall durch Hemmung der Sauerstoffaufnahme und Oxydation) wie Arsenik[2]; dürfte mithin auch ähnlich therapeutisch verwertbar sein. Selendioxyd ist übrigens ein regelmäßiger Bestandteil des tierischen Körpers und findet sich namentlich in Knochen und Zähnen als Selendioxydoxalat[3].

e) Eisenverbindungen müssen wahrscheinlich auch den hier besprochenen Stoffwechselgiften zugerechnet werden: dafür spricht nicht nur ihr nachweislicher Einfluß auf die Blutbildung, sondern auch wohl ihre klinisch vielfach behauptete, wenn auch freilich keineswegs sichergestellte fördernde Wirkung auf den allgemeinen Ernährungs- und Kräftezustand („tonische Wirkung"). Seine Bedeutung als notwendiger Stoff für alle pflanzlichen Organismen ist sicher erwiesen[4], den wachstumfördernden Einfluß auf Mikroben hat *Fromme*[5] beobachtet. Auch bei der Wirkung vieler Enzyme scheint Eisen mitbeteiligt zu sein[6]. ***Eisen.***

Die toxischen Wirkungen des Eisens zeigen ebenfalls große Ähnlichkeit mit denen des Arsens und Antimons (Näheres über Fe bei „Blut").

f) Quecksilberverbindungen. Schon lange hat man die Beobachtung gemacht, daß Patienten unter dem Einflusse einer längeren Quecksilberbehandlung oft auffallend an Gewicht (Fettansatz) zunehmen (*Liégeois*[7]). Tierversuche haben es bestätigt, daß sehr kleine, lang fortgesetzte Gaben von Sublimat das Wachstum oder die Gewichtszunahme im ganzen, besonders aber eine Vermehrung der roten Blutkörperchen veranlassen[8]; in den Stoffwechselbilanzen weniger Tage braucht sich dieser Einfluß nicht erkennbar zu machen. Ebenso ist die entgegengesetzte, den Gewebszerfall beschleunigende und die Oxydation hemmende Wirkung der chronischen Hg-Vergiftung als Hg-Kachexie bekannt. Diese Wirkung, etwa durch Messung der N-Ausscheidung im akuten Vergiftungsversuche, wie bei As_2O_3, im Groben festzustellen, ist wegen der alsbald einsetzenden schweren Nephritis technisch nicht möglich. Der Glykogenschwund, das Auftreten von Milchsäure, die Verfettung der Organe weisen aber auf den im ganzen gleichen Wirkungscharakter wie bei der Arsenvergiftung hin. Dazu kommt noch die bei der Hg-Vergiftung viel stärker hervortretende Zerstörung von Blutkörperchen (*C. Kaufmann*[9]) und endlich die ***Quecksilber.***

[1] *Gäthgens*, Zbl. f. d. med. Wiss. 1876.
[2] *Modica*, Ann. di Chim. e Farm. 1897, Bd. 25 (nach *Malys* Jahresber., Bd. 27) Giftigkeit der Selenverbindungen: *Nobécourt; Lesné, Noé* et *Richet*, C. r. Soc. Biol. 1904, Bd. 57.
[3] *Gaßmann*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1917, Bd. 100.
[4] Vgl. *Molisch*, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. zu Wien 1894, Bd. 103.
[5] *Fromme*, Diss. Marburg 1891.
[6] Vgl. *Sacharoff*, Jena 1902.
[7] *Liégeois*, Gaz. des Hôp. 1869; u. a.
[8] Lit. bei *Schlesinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 13.
[9] *C. Kaufmann*, Die Sublimatintoxikation. 1888, daselbst Literatur.

regressive Beeinflussung des Knochengewebes, das dünner und brüchig wird und an Kalk verarmt (*Prévost, Heilborn, Köster*[1]).

Vermutlich ist diese den Gewebszerfall begünstigende Wirkung des Quecksilbers von wesentlicher Bedeutung für seinen Gebrauch zur raschen Rückbildung der ohnehin wenig beständigen syphilitischen Efflorescenzen und Neubildungen. Daß das Quecksilber in die Capillaren und in die Plasmazellen derselben hineinkommt, hat sich nachweisen lassen (*Justus*[2]). Dazu kommt aber ebenso wie beim Arsenik aller Wahrscheinlichkeit nach noch die ätiotrope Wirkung des Hg gegenüber der Spirochaeta pallida (s. ätiotrope Mittel, S. 607).

Chronische Quecksilbervergiftung. Sowohl bei langanhaltender medizinischer Quecksilberanwendung als bei dauernder Aufnahme von Quecksilber in gewerblichen Betrieben (Quecksilberbergwerken, Spiegelbelegen, Thermometerfabriken etc.) kann eine chronisch verlaufende Quecksilbervergiftung eintreten, die in schweren Fällen zu völligem Siechtum führt. Sie beginnt in der Regel mit den Initialsymptomen der subakuten Vergiftung, Speichelfluß, Stomatitis, Diarrhöe, verursacht dann aber sehr eigenartige Störungen im Centralnervensystem: die Kranken geraten in einen Zustand sehr gesteigerter psychischer Erregbarkeit, in den sog. Erethismus mercurialis, sie werden ängstlich, verlegen, schreckhaft und nicht selten heftig ausfahrend und jähzornig. Die Muskulatur des Gesichts und namentlich der Extremitäten verfällt in den „Tremor mercurialis“, in Zittern, das anfänglich bei intendierten Bewegungen, dann aber auch spontan und selbst im Schlaf auftritt und schließlich zu klonischen Krampfanfällen sich steigern kann; dazu gesellen sich gelegentlich epileptoide Zustände, Halluzinationen, Hypochondrie oder andere psychische Störungen. Die Ernährung des Körpers nimmt dabei zusehends ab und führt zu schwerer Kachexie: die Kranken werden blutarm, die Haut wird welk, die Muskeln schlaff, und an den Kieferknochen entsteht nicht selten eine Nekrose, ähnlich wie bei der chronischen Phosphorvergiftung.

Interkurrente Krankheiten, am häufigsten Phthise, pflegen dann das Ende bald herbeizuführen. Werden die nicht zu schwer Erkrankten aus der schädlichen Quecksilberumgebung herausgebracht, so können sie nach Wochen genesen, doch bleiben mitunter einzelne Symptome dauernd bestehen[3].

Lecithin. Lecithin. Anhangsweise sei erwähnt, daß nach *Danilewsky*[4] Eier und Larven von Fröschen unter dem Einflusse von Lecithin schneller als sonst wachsen und sich entwickeln; von *Cronheim* und *Müller*[5] wird Ähnliches vom Eiweißansatz der Säuglinge behauptet, denen Lecithin zur Nahrung zugesetzt worden ist.

Für die bisherige Besprechung haben wir immer den Gesamtstoffwechsel als etwas Einheitliches, gewissermaßen als den allgemeinen Ausdruck der Lebens- und Wachstumsintensität der Körperzellen zu

---

[1] *Prévost,* Rev. méd. de la Suisse rom. 1882; *Heilborn,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8; *Köster,* 1883.
[2] *Justus,* Arch. f. Derm. u. Syph. 1901, Bd. 57.
[3] Vgl. *Kußmaul,* Untersuchungen üb. d. konstitutionellen Mercurialismus 1861.
[4] *Danilewsky,* La Sem. médicale 1896, Nr. 2; Fortschr. d. Med. 1896, Nr. 20.
[5] *Cronheim* u. *Müller,* Jahrb. f. Kinderheilk. 1900, 3. F., Bd. 2, Sept., vgl. auch *Gilbert* et *Fournier,* Progr. médic. 1901, S. 129, und *Slowtzoff,* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1906, Bd. 8, S. 370.

grunde gelegt. Diese summarische Betrachtung ist so viel und so wenig berechtigt, wie etwa die allgemeine Besprechung der Narkose lebender Zellen; das Wesentliche eines solchen Vorganges läßt sich allerdings an allen Zellen, differenzierten und nicht differenzierten, beobachten und auch unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen; im einzelnen aber ergeben sich die größten quantitativen Unterschiede, entsprechend der chemischen und funktionellen Differenzierung der Zellen. Das gilt auch von den Wirkungen der bisher besprochenen „Stoffwechselgifte“; und einzelne grob in die Augen fallende Unterschiede in der Stoffwechselreaktion der verschiedenen Gewebe, z. B. die besonders hervortretende Beziehung des Knochengewebes zu einigen Giften (Phosphor, Arsen, Antimon) oder inneren Sekreten (Jodothyrin, Hypophysis, Sexualdrüsen), der blutbildenden Organe zum Eisen etc. haben wir bereits kennen gelernt.

Teilstoffwechsel der einzelnen Stoffe.

Aber diese Reaktionsunterschiede zeigen sich nicht nur zwischen den verschiedenen Zellen untereinander, sondern auch zwischen ihren eigenen verschiedenen Bestandteilen; außer den ihre Energie liefernden organischen Hauptmassen wären hierbei auch die Katalysatoren der Zellen, ihre Enzyme, Kernsubstanzen, Mineralbestandteile u. a. m. zu berücksichtigen. Aber gerade darüber sind unsere Kenntnisse sehr lückenhaft.

Vitamine (Beistoffe).

Über eine besondere Klasse von unentbehrlichen Nahrungsbeistoffen, die von *C. Funk* als Vitamine bezeichnet worden sind, haben wir noch sehr mangelhafte Kenntnisse.

Die grundlegende Beobachtung, aus welcher auf ihre Existenz und Unentbehrlichkeit geschlossen werden mußte, ist von *G. Bunge* und seinem Schüler *N. Lunin* gemacht worden: sie fütterten Mäuse dauernd und erfolgreich mit eingetrockneter Milch; wurden die Tiere aber mit einem der Milch genau entsprechenden Gemisch von Casein, Fett, Zucker und Salzen genährt, so gingen sie nach Tagen oder Wochen zu grunde. Es fehlten hier also gewisse unbekannte, zum Leben erforderliche Stoffe, die in der nicht denaturierten Milch, wie auch in jeder anderen zureichenden Nahrung enthalten sein müssen und „denen nachzuspüren und ihre Bedeutung für die Ernährung zu erforschen, eine Untersuchung von hohem Interesse wäre“[1].

Die späteren Untersuchungen darüber knüpfen zunächst an die durch dauernden Genuß von geschältem Reis entstehende Beri-Beri-Krankheit, an Skorbut und an andere „Avitaminosen“ an. Ob die noch unbekannten Stoffe oder einzelne von ihnen als notwendige Bausteine für gewisse Zellen des Körpers, ob als exogene Hormone des Stoffwechsels zu werten seien, ist noch Gegenstand der Forschung. Hier genügt es, auf die zusammenfassende Darstellung von *C. Funk*, *Fr. Hofmeister*[2] und auf die Arbeiten von *Abderhalden* u. *Schaumann*[3] sowie von *G. Hopkins* und Mitarbeitern[4] hinzuweisen.

Mineralstoffwechsel.

Von einer gesetzmäßigen, pharmakologischen Beeinflussung dieser Teilstoffwechselvorgänge wissen wir fast noch nichts; kaum etwas über die Beeinflussung des Mineralstoffwechsels, wie z. B. über

[1] *N. Lunin*, Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung der Tiere. Diss. Dorpat 1880.

[2] *Funk*, Ergebn. d. Physiol. 1913, Bd. 13. *Fr. Hofmeister*, ebenda 1918, Bd. 16, S. 510 ff.

[3] *Abderhalden* u. *Schaumann*, *Pflügers* Arch. 1918, Bd. 172; 1920, Bd. 178.

[4] Med. Research Committee, Report (*G. Hopkins* u. *Hariette Chick*). London. Juli 1919: Neue Versuche und kritischer Bericht über die Bedeutung der Vitamine für Wachstum und für Beri-Beri, Skorbut, Rachitis und Pellagra. S. auch *H. Chick*, *Hume* u. *Skelton*, Bioch. Zeitschr. 1918.

die Kalkentziehung durch Quecksilber und Säurevergiftung, Kalkansatz durch P, As[1].

Von Mineralstoffen kennen wir als ausnahmslos vorhandene und daher wahrscheinlich unentbehrliche Bestandteile tierischer Organismen: Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Mangan, Eisen, Phosphor, Schwefel, Chlor, Jod, Fluor, Selen[2], Silicium und Aluminium[3]. Von diesen Stoffen findet sich ein Teil in allen Organzellen, ein anderer nur in den Zellen bestimmter Organe. Für alle überhaupt unentbehrlichen Stoffe gilt im allgemeinen das *Liebig*sche Gesetz des Minimums, welches besagt, daß im Baustoffwechsel einer Zelle jeder einzelne notwendige Stoff für die bauliche Verwertung aller anderen mit erforderlich ist, daß mithin die Menge jedes im Minimum vorhandenen Stoffes den Zellaufbau aus allen übrigen begrenzt. Daraus folgt ohneweiters, daß Mangel oder gänzliches Fehlen auch nur eines dieser Stoffe Gedeihen und Wachstum des Organismus im Ganzen oder in einzelnen seiner Teile hemmen muß.

Ist für den richtigen Auf- und Abbau, d. h. die Erhaltung der Organzellen die absolut hinreichende Zufuhrmenge eines jeden Minimumstoffes erforderlich, so ist für die richtige Arbeit fast noch mehr das gegenseitige Mischverhältnis der Stoffe zueinander maßgebend. Die Mischung der Körpersäfte und Zellen ist eine für jede Tier- und Zellart bestimmte, ausgeglichene, und jedes einseitige Überwiegen eines Stoffes bringt den Organismus aus seinem Gleichgewicht, wirkt störend, „vergiftend".

Seetiere können z. B. lange Zeit in reinem Wasser (auf Abnutzungskosten ihrer Körperstoffe) leben, ebenso in doppelt oder mehr konzentriertem Seewasser; Lösungen von NaCl oder $CaCl_2$ oder KCl allein, auch in den dem Seewasser entsprechenden Konzentrationen, wirken dagegen giftig und nur wenn alle Bestandteile in richtigem Verhältnis vorhanden sind, ist die Lösung ganz unschädlich[4].

Die gewöhnliche Nahrung liefert in der Regel alle notwendigen Stoffe an sich in genügender Menge. Nur von einigen wenigen ist es sichergestellt, daß sie unter Umständen in unzureichender Menge zugeführt oder aus pathologischen Gründen nicht verwertet oder zu lebhaft abgebaut und ausgeschieden werden. Das gilt insbesondere vom Eisen, worüber das Nähere in der Pharmakologie des Blutes gesagt werden soll, und vom Kalk.

Calcium ist ein unentbehrlicher Bestandteil aller Zellen und ist für ihre Tüchtigkeit maßgebend: die Leistung und Erregbarkeit der Leukocyten ebenso wie die der Drüsen-, Muskel- und Nervenzellen hängt von ihrem Calciumgehalt ab, desgleichen die Reizbarkeit und Permeabilität der Gefäße. Der Calciumgehalt des Säugetierkörpers mit Einschluß des Skelets beträgt 1—2% seines Gesamtgewichts[5]; der durch die Nahrungszufuhr zu deckende Tagesverlust

[1] Vgl. *Falta*, Veränderungen etc. *Volkmanns* Vorträge 1905, Nr. 405.

[2] *Th. Gaßmann*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1917, Bd. 100.

[3] *Gonnermann*, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88; der Kieselsäure ist von *Kobert* eine begünstigende Wirkung auf Vernarbungsvorgänge, namentlich bei Tuberkulose zugeschrieben worden. *R. Kobert*, Über kieselsäurehaltige Heilmittel, Rostock 1918, mit ausführl. Literatur. Zink und Kupfer sind regelmäßige, wahrscheinlich aber nicht erforderliche Bestandteile: *E. Rost* u. *A. Weitzel*, Arb. Reichs-Ges.-Amt 1919, Bd. 51.

[4] *I. Loeb*, Amer. Journ. of Physiol. 1900, Bd. 3; Arch. f. Entw.-Mechanik. etc. 1911, Bd. 31; *W. Ostwald*, Univ. of Calif. Publ. Nov. 1905.

[5] Zusammenstellung bei *F. Reach*, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 42, S. 65.

an abgebautem und ausgeschiedenem Kalk wird auf rund 1·0 *g* durchschnittlich veranschlagt[1]. Bei reichlicher, besonders sehr eiweißreicher Kost, sowie bei manchen krankhaften Zuständen, ist der Kalkverlust erheblich größer; stillende Frauen geben mit jedem Liter Milch ca. 0·5 *g* Kalk ab. Demgegenüber enthält die gemischte Kost oft ganz unzureichende Kalkmengen[2], insbesondere wenn auch das genossene Wasser kalkarm, „weich" ist. Daraus entstehen Schädigungen, die in erster Linie Knochen und Zähne betreffen, aber auch die gesamte übrige Körperentwicklung mit in Leidenschaft ziehen[3]. Unter solchen Umständen ist die regelmäßige Zufuhr von Kalk zur Erhaltung oder Besserung der Gesundheit erforderlich. (Calcium chloratum cryst. in Wasser; Calcium lacticum; Calciglycin ist Chlorcalcium mit Glykokoll, Afenil Chlorcalcium mit Harnstoff; Normalin Chlorcalcium mit Agar.)

Die Wirkung von Phosphor und Arsen auf die Assimilation des Kalks ist auf S. 461 besprochen. Über die Beziehung der Epithelkörper zur Kalkverwertung sei auf die Werke über innere Sekretion (*Biedl* u. a.) verwiesen; s. auch S. 450, Anmerkung 6.

Über die Bedeutung der Säurevergiftung als Ursache von Kalkverlust und damit verbundener Nervenübererregbarkeit (*H. Elias*) vgl. S. 446.

Kohlenhydratstoffwechsel. Diabetes mellitus.

Eine der wichtigsten Teilstörungen des Stoffwechsels besteht in unzureichender Verwendung der Kohlenhydrate, sei es, daß sie nach ihrer Einführung als Nahrung oder nach ihrer Entstehung aus dem Abbau von Eiweiß nicht in der haltbaren Form von Glykogen oder von Fett aufgespeichert und festgehalten, sei es, daß sie von den arbeitenden Körperzellen nicht abgebaut und als Energielieferer verwertet werden können. In allen diesen Fällen steigt die Menge der gelösten Kohlenhydrate, z. B. der Glykose, im Blut über ihre Nierenschwelle und fließt unbenutzt über. Eine Erörterung der etwaigen Ursachen dieser hyperglykämischen Formen des Diabetes mellitus ist für unsere Zwecke hier einstweilen wertlos, da sich theoretische Anhaltspunkte für ihre pharmakologische Beeinflussung in keinem Falle bisher haben sicher nachweisen lassen. Empirisch steht es fest, daß gewisse Arzneimittel (Alkalien, Opium in großen Dosen [0·3—0·5 Extr. tgl.], Syzygium jambolanum, als 10% Macerationsdekokt der getrockneten Früchte, Salicylsäure) eine Verminderung der Zuckerausscheidung bewirken[4].

---

[1] *O. Loew,* Zur chem. Physiol. des Kalks. München 1916, S. 16.

[2] *Bunge,* Zeitschr. f. Biol. 1904, Bd. 45; *O. Loew,* l. c., S. 25 ff. Einfluß der Nahrung: *Kochmann* u. *Petzsch,* Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31.

[3] *C. Röse,* Erdsalzarmut und Entartung. Berlin 1908; *I. Winkler,* Tuberkulose und Kalkgebirge. D. Österr. Sanit.-Wesen 1913, Nr. 47. Einfluß des Kalks auf das Wachstum: *Fr. H. Mc Crudden,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. März 1913 (Rockefeller Publ. 1914, Bd. 19); Einfluß auf Fruchtbarkeit: *Emmerich* u. *Loew,* Arch. f. Hygiene 1915, Bd. 84. Der ununterbrochen arbeitende und von allen Muskeln kalkreichste Muskel des Herzens scheint hervorragend beteiligt zu sein. Über seinen normalen Kalkgehalt: *Gley* u. *Richaud,* Journ. de Physiol. et Path. génér. 1910. Durch Kalkfütterung soll bei Kaninchen das Herzgewicht zunehmen: *Loeper* u. *Boveri,* C. r. Soc. Biol. 1907, Bd. 1. Über Calcium und Herzfunktion vgl. S. 301.

[4] Vgl. *Kaufmann,* Ztschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 48. Pharmaca u. exp. Diabetes: *Gigon,* Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 441. Neueste ther. Literatur auch in *C. v. Noorden,* Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1917.

Nach *J. Rudisch*[1] erhöht auch das Atropinsulfat, ebenso, aber in größeren Dosen (3mal tgl. 8 *mg*) das weniger giftige Atropinmethyliumbromid die Toleranz für Kohlenhydrate. *Cavazzani* und *Soldaini*[2] schließen aus ihren Versuchen, daß das Atropin die Lebernerven lähme, welche die Produktion von Glykogen anregen.

Toxische Glykosurie

Bei sehr vielen Vergiftungen tritt der hyperglykämische Diabetes als Folgeerscheinung vorübergehend auf; dahin gehören sämtliche Vergiftungen, die zu Asphyxie führen, sei es durch Beeinträchtigung der Funktion des Atemcentrums (Narkotica), der peripheren Atmungsorgane (Curare) oder der Sauerstoffübertragung durch das Hämoglobin (Blutgifte, namentlich Kohlenoxyd). Daß bei all diesen Glykosurien wirklich die Asphyxie das kausale Moment ist, beweist die Tatsache, daß gleichzeitige reichliche Sauerstoffversorgung, wo sie überhaupt wirken kann (selbstverständlich also nicht bei Blutvergiftungen), das Auftreten der Glykosurie hemmt[3]. Die Asphyxie wirkt allem Anschein nach im wesentlichen durch Reizung des „Piqûre-Centrums" in der Medulla obl.; denn nach Splanchnotomie bleiben diese asphyktischen Glykosurien aus. An dieser Stelle sei auch die Coffeinglykosurie erwähnt, welche ebenfalls nach der Durchtrennung der Nervi splanchnici nicht zu stande kommt; sie ist offenbar Folge einer direkten (nicht asphyktischen) Reizung des Diabetescentrums, ebenso wie auch die übrigen Centren der Med. obl. durch Coffein erregt werden.

durch Asphyxieerregung.

Außer der asphyktischen Reizung des Diabetescentrums scheint es auch eine solche in peripheren „Hyperglykämieapparaten" zu geben: denn die Kohlenoxydglykosurie tritt auch nach der Splanchnotomie ein[4].

Enstehung durch Vermittlung der Adrenalinsekretion.

Die neuesten Untersuchungen haben nun auch über den Mechanismus der Wirkung des erregten Diabetescentrums Aufklärung gebracht. Das Adrenalin, das Sekretionsprodukt der Nebennieren, bewirkt, subcutan und unter gewissen Bedingungen[5] auch intravenös injiziert, eine beträchtliche Glykosurie. Es hat sich nun ergeben, daß einerseits nach der Piqûre der Adrenalingehalt des Blutes steigt (*Waterman* u. *Smith*[6]), und die Nebennieren ihren Adrenalingehalt ausschütten[7], anderseits nach Nebennierenexstirpation der Zuckerstich erfolglos bleibt (*A. Mayer*[8]), desgleichen nach der Entnervung der Nebennieren (*A. Jarisch*[9]). In Analogie hiezu ließ sich weiter feststellen, daß die blutzuckersteigernde Wirkung des Coffeins nach der Exstirpation der Nebennieren oder auch nach vorgängiger isolierter Durchtrennung der Nebennierennerven ausbleibt. Danach scheinen,

---

[1] *J. Rudisch*, Arch. f. Verdauungskr. Bd. 15, S. 479.

[2] *Cavazzani* u. *Soldaini*, Arch. Ital. de Biol. 1896, Bd. 25, S. 465.

[3] Lit. bei *Loewi* in *v. Noordens* Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 711.

[4] Diese Angabe von *Macleod* (Amer. J. of. Physiol. 1909, Bd. 23) ist von *Starkenstein* (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 10) bestritten worden.

[5] Je langsamer das Adrenalin ins Blut kommt, um so stärker ist die Hyperglykämie, d. h. am stärksten nach subcutaner, schwächer nach intramuskulärer, am schwächsten nach intravenöser Injektion. *Meltzer* u. *Kleiner*, Rockefeller Inst. Publ. 1914, XIX, S. 146. Vgl. auch *L. Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 157.

[6] *Waterman* u. *Smith*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124.

[7] *Elliot*, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 43, Proc. phys. Soc. S. 32; *Kahn*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 140; 1912, Bd. 146.

[8] *A. Mayer*, C. r. Soc. Biol. 1906, S. 1123.

[9] *A. Jarisch*, *Pflügers* Arch. 1914, Bd. 158.

wie die Piqûre, so auch alle toxischen Erregungen des Diabetescentrums in letzter Linie durch Vermittlung der Nebennieren die Glykosurie hervorzurufen.

Nach den Beobachtungen verschiedener Forscher[1] läßt sich durch den Zuckerstich keine durch vasoconstrictorische Wirkung erkennbare und meßbare Vermehrung des Adrenalins im Blut nachweisen. Daraus ist geschlossen worden, daß nicht das von der Nebenniere vermehrt abgegebene Adrenalin als Hormon die Zuckerbildung in der Leber anrege, sondern die vom Centrum kommende Erregung der Lebernerven[1]. Aber auch die subcutane Adrenalininjektion bewirkt keine vasoconstrictorisch wirksame Adrenalinanreicherung des Blutes und wirkt trotzdem als Hormon auf die Leber. Es scheint vielmehr, daß bei der durch Nervenreiz gesteigerten Sekretion von Adrenalin aus der Nebenniere das über den normalen Blutspiegel steigende Adrenalin sofort in der Leber abgefangen und dort zuckerlösend wirksam wird. Daß außer den Nebennieren auch andere chromaffine Drüsen durch den Nervenreiz des Zuckerstichs zur Adrenalinhyperglykämie führen können, darf aus den Versuchen von *H. Freund* und *Fr. Marchand*[2] geschlossen werden, die auch an nebennierenlosen Kaninchen durch den Zuckerstich in der Regel eine merkliche Erhöhung des Blutzuckers erzielten.

Im übrigen fördert Adrenalin neben der üblichen „klassischen“ Zuckerentbindung unter Umständen auch die hier von noch unbekannten Gleichgewichtsbedingungen bestimmte inverse Reaktion der Zuckerbindung, d. h. der Glykogenspeicherung[3]; wie weit beide Wirkungen interferieren, wissen wir nicht.

Phlorrhizin-Glykosurie.

Eine ganz andere Form der Glykosurie wird durch interne, subcutane oder intravenöse Applikation von Phlorrhizin, einem in der Wurzelrinde von Apfel- und Kirschbäumen vorkommenden Glykosid hervorgerufen; man kann die Wirkung kurz als Erniedrigung der Nierenschwelle für die Abscheidung von Zucker aus dem Blut bezeichnen. Das Wesen des Vorganges ist noch nicht aufgeklärt, nur soviel ist sicher, daß er sich in der Niere selbst abspielt; möglicherweise handelt es sich um das Manifestwerden einer sonst unmerklich schwachen Fähigkeit des Nierenparenchyms, Zucker auch aus anderem Material des Blutes zu bilden oder abzuspalten.

Andere Formen von Nieren-diabetes.

Im Anschluß hieran ist zu erwähnen, daß Glykosurie auch durch manche Gifte hervorgerufen wird, die, wie Uran, Chromsalze, Sublimat, Cantharidin, zu sichtbaren Veränderungen des Nierenparenchyms führen. Bei den durch diese Gifte bewirkten Glykosurien hat sich eine Hyperglykämie nur in sehr geringem Grade und keineswegs regelmäßig feststellen lassen[4]. Man wird daher diese Glykosurien als Folge einer verminderten Fähigkeit der Niere, den Zucker zurückzuhalten, aufzufassen haben.

Glykuronsäure-bildung.

Anhangsweise sei an dieser Stelle einer quantitativen Anomalie des Kohlenhydratstoffwechsels gedacht, die durch die Zufuhr sehr zahlreicher organischer Substanzen, darunter oft verwendeter Mittel,

---

[1] *Trendelenburg* u. *Fleischauer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 369, mit Literatur.

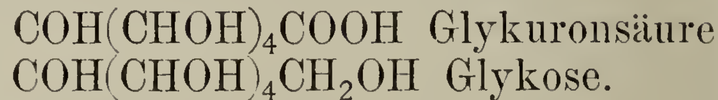
[2] *H. Freund* u. *Fr. Marchand*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76.

[3] *L. Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 166. Hier ist auch an die anderen „inversen“ Adrenalinwirkungen zu erinnern, vgl. S. 245.

[4] Sublimat: *Graf*, Diss. Würzburg 1895; *Richter*, Ztschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 41. Chrom: *Kossa*, *Pflügers* Arch. 1902, Bd. 88; *Blanck*, Med. Klinik 1905. Uran: *Blanck*, l. c.; *Fleckseder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56. Cantharidin: *Richter*, Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 51. Zusammenfassend: *L. Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 376 und 1911, Bd. 64, S. 415.

wie Chloralhydrat, Phenol, Campher, Antipyretica, Morphium u. a., hervorgerufen wird, nämlich der vermehrten Ausscheidung gepaarter *Glykuronsäuren*.

Die Glykuronsäure steht chemisch der Glykose nahe und verhält sich zu ihr wie eine Säure zum Alkohol:



$COH(CHOH)_4COOH$ Glykuronsäure
$COH(CHOH)_4CH_2OH$ Glykose.

In freiem Zustand kommt sie nicht im Organismus vor, sondern stets gepaart, meist mit einem Alkohol oder Phenol. Sehr kleine Mengen der mit den Produkten der Darmfäulnis, Phenol, Indol etc. gepaarten Säure werden normal gebildet und im Harn ausgeschieden. Nach Zuführung der oben genannten Stoffe, die im Organismus durch Oxydation oder Reduktion in Alkohole oder Phenole verwandelt werden, wird die Bildung der Glykuronsäure gesteigert oder — was ebenso möglich ist — wird ihre sonst stattfindende Zerstörung verhindert; sie erscheint mit jenen Substanzen als gepaarte Verbindung im Harn. Wahrscheinlich entstammt sie nicht vorgebildeten freien Kohlenhydraten, sondern, wie diese, gewissen im Eiweißmolekül enthaltenen Vorstufen, von denen die einen Glykose, die anderen davon unabhängig Glykuronsäure liefern; erstere wird als Glykogen aufgespeichert, letztere, falls nicht die Paarung eingreift, sofort weiter abgebaut[1].

Die gepaarten Glykuronsäuren reduzieren (meist erst nach vorgängiger Spaltung durch Kochen mit Säure) alkalische Cu-Oxydlösungen; sie drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, obschon die abgespaltene Glykuronsäure selbst rechtsdrehend ist.

Säurebildung.

Auch der chemische *oxydative Abbau* bis zur Bildung und Ausscheidung der Endprodukte des Stoffwechsels unterliegt mannigfachen Ablenkungen und Störungen, die sich in der Gesamtenergiebilanz mitunter nur wenig bemerkbar machen, für den Organismus gleichwohl aber von großer Bedeutung sein können; so bedeutet die infolge von verschiedenen Vergiftungen auftretende *Säurebildung und -ausscheidung* energetisch nur einen kleinen Verlust, chemisch aber unter Umständen eine sehr erhebliche Alteration des Gesamtorganismus.

Purinstoffwechsel.

Von besonders praktischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht namentlich der *Purinstoffwechsel*, dessen Störung in der *gichtischen Erkrankung* zum Ausdruck kommt. Die Ursache derselben ist unbekannt und eine pharmakologische Beeinflussung, soweit sie überhaupt praktisch möglich ist, nicht theoretisch begründet. Die zunächstliegende Annahme, man könne durch alkalische oder andere harnsäurelösende Mittel (Piperazin, Lysidin, Lithiumcarbonat[2] etc.), die in den Körpergeweben und im Blut zurückgehaltene Harnsäure zu vermehrter Ausscheidung bringen, hat sich als irrtümlich erwiesen; dasselbe gilt von der Lösung der Uratsteine in der Blase. Von der Salicyl-

---

[1] Vgl. *Fenyvessy*, Arch. int. de pharmacodyn. 1903, Bd. 12, S. 407. Nach *Biberfeld* (Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 65) wird parenteral zugeführte Glykuronsäure nicht zerstört, sondern quantitativ im Harn ausgeschieden.

[2] Vgl. *E. Krumhoff*, Diss. Göttingen 1884; *Cl. A. Good*, The Amer. Journ of the med. Scienc. 1903, Febr.

säure steht es fest, daß sie die Ū-Ausscheidung steigert, ohne daß aber damit der Krankheitsprozeß wesentlich beeinflußt wird[1]. Nach den Untersuchungen von *Nicolaier* und *Dohrn*[2] rufen die Chinolincarbonsäuren und ihre Derivate eine starke Steigerung der Harnsäureausscheidung hervor, ganz besonders die unter dem Namen Atophan in den Handel gebrachte 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure. Bei Gichtkranken sollen nach *Weintraud*[3] u. a. mit diesem Mittel sehr günstige Wirkungen erzielt werden, wenn es zu 0·5—1·0 *g* drei- oder viermal am Tage gegeben und diese Behandlung längere Zeit fortgesetzt wird; durch gleichzeitige Zufuhr reichlicher Mengen alkalischer Wässer kann der Ansammlung ausgeschiedener Urate in der Niere und Blase vorgebeugt werden. Es handelt sich vermutlich um ein Herauslösen und Freimachen der in den gichtisch erkrankten und auch in gesunden Geweben[4], vielleicht in Form von Komplexverbindungen[5] fixierten Harnsäure. Die klinisch günstige Wirkung bei der Gicht und bei Rheumatismus hängt jedoch nicht so sehr von der Harnsäureausschwemmung ab, als von der entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Wirkung des Atophans[6].

Ein Mittel, welches von vielen Ärzten als ein wenigstens linderndes Heilmittel der Gicht geschätzt wird, ist die Herbstzeitlose, Colchicum autumnale, in dessen Samen neben dem wenig wirksamen Colchicein sich zu 2—4‰ dessen sehr giftiger Methyläther, das Colchicin findet. Schon wenige Milligramm davon können schwer und tödlich vergiften, so daß die Verwendung colchicumhaltiger Geheimmittel mit ihrem unbekannt hohen Giftgehalt gefährlich ist. Offizinell ist Tinct. colchici 1·5 *g*! (Ph. A.), 2·0 *g*! (Ph. G.) pro dosi, 5·0 *g*! und 6·0! pro die. Die bisher erkannten und analysierten Wirkungen des Colchicins[7] auf Nervensystem, Darm und Darmcapillaren, auf Kreislauf, Blut, Knochenmark und Gelenkflächen geben keinen festen Anhaltspunkt zur Erklärung und Begründung der ihm zugeschriebenen heilsamen Eigenschaften. Die Vergiftung ist choleraähnlich. *Colchicum.*

Mittel, welche im stande wären, die partiellen Stoffwechselanomalien zu beeinflussen, die als Oxalurie und als Phosphaturie bezeichnet werden, sind nicht bekannt.

---

[1] Lit. bei *Ulrici,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 321, und *v. Noorden,* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, S. 131; *Minkowski,* Verh. d. D. Kongr. f. innere Medizin 1913, S. 209.

[2] *Nicolaier* u. *Dohrn*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 331.

[3] *Weintraud*, Ther. d. Gegenw. 1911, S. 97.

[4] *Wiechowski,* Fortschr. d. Med. 1912.

[5] *M. Dohrn,* Z. f. klin. Med. 1912, Bd. 74, Heft 5 u. 6. *O. Minkowski*, Z. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 88, Heft 2.

[6] *Starkenstein* u. *Wiechowski,* Prager med. Wochenschr. 1913, 16/1; *Klemperer,* Verh. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 183. Über die Wirkung von Atophan und seinen Derivaten: *L. Rotter,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1917, Bd. 19; vgl. auch *M. S. Fine* u. *A. Chace*, The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914, Bd. 6. Im übrigen vgl. S. 418; *E. Starkenstein,* Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 106.

[7] *C. Jacobj,* Arch. f. exp Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27; *W. Dixon* u. *W. Malden*, The Journ. of Physiol. 1908; *H. Fühner,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, 1913, Bd. 72 und 1915, Bd. 79. *H. Lipps,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85.

Pharmakologie der Muskeln.

Nach chemischer Zusammensetzung, histologischem Bau und nach ihren physiologischen Leistungen unterscheiden wir die quergestreifte, die glatte und die Herzmuskulatur.

Muskeln des vegetativen Systems.

Die pharmakologische Beeinflussung der glatten und der Herzmuskulatur, d. h. der vegetativen Muskeln, ist schon in der Pharmakologie des Kreislaufs und des vegetativen Nervensystems zur Sprache gekommen. Von einer Wirkung auf die Muskelsubstanz selbst konnte dort in den wenigsten Fällen mit Sicherheit gesprochen werden: in der Regel waren es Wirkungen auf Nervenendapparate oder solche Apparate, die nicht zu den integrierenden Bestandteilen der Muskelzelle selbst gehören, wenn sie auch nach der Durchtrennung der Nerven nicht der Degeneration verfallen: myoneurale Zwischensubstanzen. Dies ging schon bei gewissen Giftwirkungen aus der besonderen, von der Innervationseinrichtung bedingten Wirkung hervor, die, wie bei der Adrenalinvergiftung, bald als hemmende, bald als fördernde sich geltend macht, und Ähnliches sahen wir bei den Giftwirkungen der parasympathischen Giftgruppen. Gifte, die wahrscheinlich die glatte Muskelzelle selbst in Erregung versetzen, sind die digitalisartigen Substanzen, das Veratrin[1] und die Barytsalze[2]; erschlaffend, tonusschwächend wirken auf sie die Opiumalkaloide Papaverin und Narkotin[3].

Quergestreifte Muskeln.

Die Funktionsfähigkeit der quergestreiften Muskeln im ganzen ist, wie die der glatten, abhängig nicht nur von der Anordnung und chemischen Beschaffenheit ihrer organischen Bestandteile — Albuminoide, Lipoide, Kohlenhydrate — sondern auch von ihren anorganischen Bestandteilen, namentlich den Kationen[4]. So ist festgestellt worden (*Overton*[5]), daß die Erregbarkeit der Muskeln völlig erlischt, wenn ihnen, bzw. ihrer Zwischenflüssigkeit die Natriumionen (durch äquimolekulare natriumfreie Lösung, z. B. Rohrzuckerlösungen), daß sie enorm gesteigert wird, wenn ihr Calciumionen entzogen werden (*Loeb*[6]). Dies hat ein toxikologisches Interesse insofern,

Bedeutung der anorganischen Ionen.

---

[1] *Bottazzi*, *Dubois'* Arch. 1901, S. 377.

[2] Auch orthovanadinsaures Natron hat eine direkt erregende Wirkung auf die Muskulatur der Gefäße, des Darmkanales und der Bronchien. *Jackson*, The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1912, Bd. 3—4.

[3] *Pal*, Medizin. Klinik 1913, Nr. 44; Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17.

[4] Vgl. dazu *Höber*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101—102, und 1905, Bd. 106.

[5] *Overton*, *Pflügers* Arch. 1902, Bd. 92.

[6] *Loeb*, *Ficks* Festschrift 1899; vgl. dazu *R. Benda*, Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 63, Heft 11/12, und *H. Boruttau*, Zentrbl. f. Physiol. 1916, Bd. 31, Nr. 1. Über die Wirkung der seltenen Erden auf den Muskel: *R. Höber* u. *R. Spaeth*, *Pflügers* Arch. 1914, Bd. 159, S. 433.

als es die fibrillären Muskelzuckungen bei der Vergiftung mit calciumfällenden Anionen — Oxalsäure, Citronensäure — auf die Kalkentziehung zurückführen läßt[1]. Umgekehrt setzt eine relative Vermehrung des Kalkgehaltes die neuromuskuläre Erregbarkeit herab, so daß eine pathologische Steigerung derselben, wie sie bei verschiedenen Formen von Tetanie besteht, durch Kalkzufuhr vermindert oder aufgehoben werden kann[2].

Bedeutung des Wassergehaltes.

Daß auch der Wassergehalt der Muskeln ihre Leistungsfähigkeit beeinflußt, ist zweifellos[3], extreme Wasserentziehung ändert wesentlich ihre Funktion, wie weiter unten gezeigt werden wird. Vermutlich wird auch ein abnormer Wasserreichtum die Leistungsfähigkeit schädigen; ein solcher kann u. a. durch unzweckmäßige Ernährung verursacht werden. So fand *Tsuboi*[4] an Kaninchen, die lediglich mit Kartoffeln gefüttert wurden, den Wassergehalt der Muskeln um 2—7% höher, ihren Hämoglobingehalt um 2—4% niedriger als normal.

Einfluß der Arbeit.

Durch Arbeit nimmt der Muskelwassergehalt ab: die prozentische Zunahme der Trockensubstanz ist das wichtigste Charakteristicum der Arbeitshypertrophie, außer beim Herzmuskel, der nur allgemeine Gewichtszunahme ohne prozentische Änderung aufweist[5].

Fibrillen und Sarkoplasma.

Die quergestreiften Muskeln sind Organe der Bewegung und der Wärmebildung. Ihre Fasern setzen sich zusammen aus dem homogen scheinenden Sarkoplasma und den darin eingebetteten anisotropen quergestreiften Fibrillen. Je nach dem gegenseitigen Mengenverhältnis dieser beiden Elemente (*Grützner*[6]), bzw. nach ihrer gegenseitigen Anordnung (*Paukul*[7]) unterscheiden sich die Muskelfasern in plasmareiche, sog. rote, langsam zuckende, d. h. länger in der Verkürzung beharrende, und in weiße, rasch zuckende, d. h. sich rasch kontrahierende und erschlaffende[8].

Nach den Untersuchungen von *Bottazzi*[9] und von *Joteyko*[10] ist das rasch zuckende Element die anisotrope Fibrille, das langsam zuckende das Sarkoplasma.

Ihre verschiedenen physiologischen Reaktionen,

Die beiden Teile haben allem Anschein nach ganz verschiedene chemisch-physikalische Eigenschaften und ebenso ganz verschiedene physiologische und pharmakologische Reaktionen. Während die raschen Zuckungen der Fibrillen unter lebhafter Wärmeentwicklung, also starken chemischen Umsetzungen verlaufen und dementsprechend auch ver-

---

[1] Vgl. *Starkenstein,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77.

[2] *E. Meyer,* Behandl. d. Graviditätstetanie mit Ca-Salzen. Ther. Monatshefte 1911, Bd. 25; *Neurath,* Bed. d. Kalksalze f. d. Org. d. Kindes. Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1910. Bd. 1.

[3] Vgl. dazu *Demoor* et *Philippson,* Infl. de la press. osmot. sur l'allure de la contr. musc. Bull. de l'acad. d. méd. de Belg. 1908/09, S. 655.

[4] *Tsuboi,* Ztschr. f. Biol. 1903, Bd. 44.

[5] *Gerhartz, Pflügers* Arch. 1910, Bd. 133, S. 397.

[6] *Grützner,* Bresl. ärztl. Z. 1883—1886.

[7] *Paukul, Dubois'* Arch. 1904, S. 100.

[8] *Ranvier,* C. r. 1873, Vol. 77, S. 1030, zit. nach *Erb,* Die *Thomsen*sche Krankheit. 1886.

[9] *Bottazzi, Dubois'* Arch. 1901, S. 377.

[10] *Joteyko,* Étude sur la contract. tonique etc. Inst. Solv. Trav. 1902, Bd. 5, S. 229; *de Boer,* Z. f. Biol. 1913, Bd. 61, S. 143.

hältnismäßig bald zur Erschöpfung, d. h. zum Verbrauch an leicht angreifbarem Material und zur Produktion von Ermüdungsstoffen führen, zeigt die langsam einsetzende und anhaltende, unter Umständen stunden-, ja wochenlang dauernde Verkürzung des Sarkoplasmas, die Contractur, keine meßbare Wärmeentwicklung (*Brissaud* et *Regnard*[1]); sie stellt also, wie es scheint, nur einen anderen physikalischen Zustand dar und zeigt in der Norm auch nicht die Erscheinungen der Ermüdung (besonders auffällig bei den langanhaltenden hysterischen Contracturen).

Nach *Pekelharing* und *van Hoogenhuyze*[2] ist auch der chemische Prozeß der Dauercontraction („Tonus") anders als der der Zuckung; im tonisch verkürzten Muskel (Starre durch Decerebrieren, Veratrin, Coffein, NaCNS, Nicotin, Chlorcalcium; Wärme- und Totenstarre) fanden sie merklich mehr Kreatin als im schlaffen oder tetanisch (diskontinuierlich) zuckenden.

Beide Arten von Contractionsvorgängen der Muskeln werden vom Nervensystem beherrscht und ohne Zweifel durch gesonderte Innervationseinrichtungen oder wenigstens durch gesonderte Reize hervorgerufen, die bei den willkürlichen Bewegungen im Centralnervensystem ausgelöst werden und einerseits die Zuckung, anderseits das zeitweilige Beharren in der verkürzten Lage bedingen[3].

Bei der Vergiftung mit Tetanusgift (s. S. 620) werden die vom Gift betroffenen Teile des Rückenmarks derart beeinflußt, daß die von ihnen innervierten quergestreiften Muskeln sich allmählich — zuletzt maximal — verkürzen; innerhalb ihrer noch nicht maximalen Verkürzung können die Muskeln reflektorisch oder auf direkten Reiz ihrer motorischen Nerven normal zucken. Das beweist, daß auch diese aktionslose Dauerverkürzung eine eigene, von der bekannten verschiedene Innervation besitzt. Möglich, daß die „Tonusinnervation" sympathisch ist; dafür könnte der Umstand sprechen, daß bei Erkrankung der Nebennieren (Morb. Addisonii) mit unzureichender Adrenalinversorgung des Körpers die Muskeln auffallend schlaff und ermüdbar sind[4]. — Tatsächlich hat *de Boer*[5] gefunden, daß die „tonische" Innervation der Muskeln des Frosches — der *Brondgeest*sche Tonus — durch die Rami comm. des sympathischen Grenzstranges den Muskeln zufließt; und morphologisch sind von *J. Boeke*[6] in quergestreiften Muskeln akzessorische marklose Nerven mit hypolemmalen Endorganen nachgewiesen worden, die als efferente sympathische Nerven angesprochen werden dürfen. Die Beobachtungen von *de Boer* sind im wesentlichen bestätigt worden durch *Jansma* und durch *Dusser de Barenne*[7]: beide fanden an den sympathisch entnervten Muskeln zwar nicht ein Schwinden, aber ein deutliches Abnehmen des Tonus. Andere Forscher (*Negrin y Lopez* und *v. Brücke* 1916[8]) fanden nur den von *de Boer* gesehenen, verspäteten Eintritt der Totenstarre, nicht aber Tonusabnahme, und deuten — wie auch *Barenne* — die

---

[1] *Brissaud* et *Regnard*, Bull. Soc. Biol. 1881, Bd. 13—14, S. 348, zit. nach *Richet*, Dict. d. Phys., Bd. 4.

[2] *Pekelharing* u. *van Hoogenhuyze*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 64.

[3] Die Dauerverkürzung kein Tetanus, sondern eine stromlose Ruhelage: *A. Fröhlich* u. *H. H. Meyer*, über Dauerverkürzung der quergestreiften Warmblütermuskeln, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 87.

[4] Vgl. dazu *Joteyko*, Influence de l'adrénaline sur la contract. musc. (Erregbarkeitssteigerung des Sarkoplasmas.) Journ. méd. de Bruxelles 1913, Nr. 27 bis 29; zit. nach *Biedl*, Inn. Sekr. 1913.

[5] *de Boer*, Folia Neuro-Biologica 1913, Bd. 7, S. 378.

[6] *J. Boeke*, Anatom. Anzeiger 1913, Bd. 44, S. 343; daselbst Literatur über analoge Befunde anderer Autoren.

[7] *Jansma*, Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 65; *Dusser de Barenne*, *Pflügers* Arch. 1916, Bd. 166.

[8] *Negrin y Lopez* und *v. Brücke*, *Pflügers* Arch. 1916, Bd. 166.

beobachteten Erscheinungen nicht durch unmittelbar tonische, sondern durch vasomotorische Lähmung. Zu den äußerlich sichtbaren Tonusänderungen sind aber neuerdings auch chemische bekanntgeworden: *Pekelharing* und *van Hoogenhuyze* haben, wie schon erwähnt, gefunden, daß der nicht zuckende, aber tonisch verkürzte Muskel einen erhöhten Kreatingehalt aufweist. *O. Riesser*[1] hat nun den Nachweis geführt, daß die sympathisch entnervten Muskeln weniger Kreatin enthalten, als die sympathisch intakten, aber durch Curarevergiftung motorisch gelähmten Muskeln; daß ferner der Kreatingehalt auch in curaregelähmten Muskeln steigt, wenn ihre sympathische Innervation durch sympathotrope Gifte central oder peripher erregt wird. Endlich hat *Mansfeld*[2] beobachtet, daß der Ruhestoffwechsel des Muskels beim curarisierten Hunde durch Ausschalten der sympathischen Innervation erheblich sinkt. Nach alldem ist an der Bedeutung der sympathischen Nervenversorgung der quergestreiften Muskeln für ihren Tonus und Stoffwechsel kaum zu zweifeln. Eine weitere Bestätigung dafür ist auch darin zu finden, daß nach experimentellen und klinischen Beobachtungen der Verlust oder Erkrankung der Nebennieren eine merkliche Muskelschwäche und Ermüdbarkeit nach sich zieht, die sich auch in dem veränderten Ablauf der Aktionsströme bei der Muskelcontraction zu erkennen geben. Alle diese durch Nebennierenausfall bedingten Muskelstörungen lassen sich durch Zufuhr von Adrenalin zum Blut aufheben (*Fr. Czubalski*[3]). Daraus ist mit Sicherheit zu schließen, daß jene Muskelschwäche auf einer Schädigung adrenalinempfindlicher und -bedürftiger, also höchstwahrscheinlich sympathischer Nerveneinrichtungen im Muskel beruht. — Ob neben dieser wahrscheinlich sympathischen auch eine parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur besteht, ist nicht bekannt; die S. 171 erwähnte pharmakologische Reaktion der Muskeln auf Physostigmin und Atropin und Calcium könnte in diesem Sinne gedeutet werden[4].

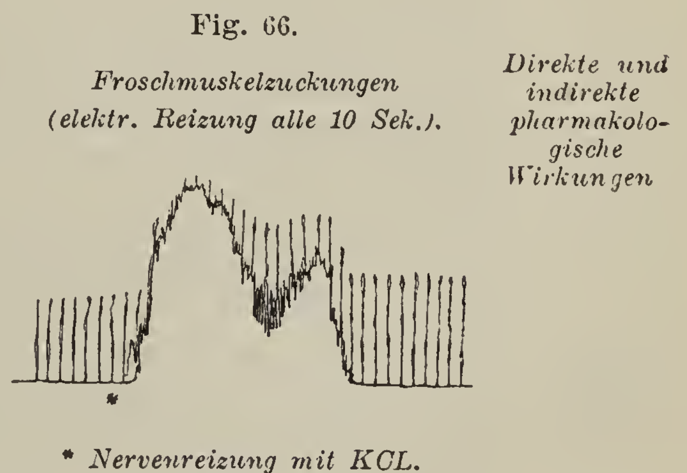
Auch die experimentell wirksamen Reize sind verschieden: die raschen Stöße des induzierten Stromes erregen die anisotropischen Fibrillen, der konstante Strom das Sarkoplasma.

Ihre pharmakologischen Reaktionen.

Durch chemische Nervenreizung, z. B. mit konzentrierter Salzlösung, erhält man an einem Froschmuskel vorwiegend die Sarkoplasmacontractur, auf die sich Zuckungen der Fibrillenmasse aufsetzen können, u. zw. besonders deutlich, wenn letztere noch außerdem durch Induktionsströme zu periodischen Zuckungen veranlaßt werden (vgl. Fig. 66) (*Limbourg*[5]).

Fig. 66.

Froschmuskelzuckungen (elektr. Reizung alle 10 Sek.).



* *Nervenreizung mit KCL.*

Direkte und indirekte pharmakologische Wirkungen

Es ist nach all dem klar, daß die Leistungsfähigkeit der Muskeln pharmakologisch nicht nur direkt beeinflußt werden kann, sondern auch indirekt auf dem Wege des Nervensystems. Es ist bekannt, daß die Contractionsfähigkeit der Muskelzellen an sich in wesentlicher Abhängigkeit steht von den Nervenimpulsen, die ihnen dauernd zufließen, auch wenn sie nicht zu manifesten Muskelcontractionen führen. Am sinnfälligsten zeigt sich dies in dem viel rascheren Eintreten der äußersten Form der Contraction, nämlich der Starre, sei es Totenstarre, sei es toxischer Starre, an innervierten als an entnervten oder curarisierten Muskeln[6].

[1] *O. Riesser,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80.
[2] *Mansfeld, Ernst* u. *Lukacs, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161.
[3] *Fr. Czubalski,* Krakauer Akad. Ber. Ser. B. 1913.
[4] Vgl. dazu *E. Frank,* Berl. kl. Wochenschr. 1920, Nr. 31, und *H. H. Meyer,* Med. Klinik 1920, Nr. 50: Erörterung über die Art der „Tonusnerven".
[5] *Limbourg, Pflügers* Arch. 1887, Bd. 41.
[6] Vgl. *Kerry* u. *Rost,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39.

Danach ist es denkbar, daß auch bei rein myogener Muskelschwäche und herabgesetzter Anspruchsfähigkeit die Verstärkung oder Erleichterung der reflektorisch-motorischen Impulse im Centralnervensystem — etwa durch Strychnin oder durch Elektrisieren der motorischen Nerven — nicht nur subjektiv die Muskelaktion erleichtert, sondern gleichsam durch fortwährende Bahnung auch in dem Erfolgsorgan, der Muskelzelle, die chemischen Prozesse selbsttätig erhält und fördert, die die Contraction und Arbeitsleistung bedingen[1].

Muskelcontractur. Wird ein Muskel durch anhaltende oder maximale tetanische Arbeit stark ermüdet, so steigt die Erregbarkeit des Sarkoplasmas oder, vielleicht richtiger gesagt, es wächst seine Neigung zur verkürzten Lage; der Muskel zeigt den bekannten Verkürzungsrückstand, die *Tiegel*sche Contractur. Bei überwinterten, schlechtgenährten Fröschen tritt dieser Zustand sehr leicht ein, so daß ihre Muskeln oft schon auf einen einmaligen heftigen Reiz mit Zuckung und langanhaltender Contractur antworten. Ähnlich verhalten sich bekanntlich die Muskeln bei der Myotonia congenita, der *Thomsen*schen Krankheit; während der Contractionsdauer fehlt, wie bei hysterischen Contracturen, der Muskelton (*Herz*[2]). Auch hier ist das Sarkoplasma nicht normal, es zeigt mikroskopisch eine abnorme Struktur (*Schieferdecker* u. *Schultze*[3]), und eine analoge Störung finden wir bei manchen anderen Muskelerkrankungen, z. B. der Pseudohypertrophie der Muskeln (*Mendelsohn*[4]) oder bei der Atethose (*Kaiser*)[5].

Dieser pathologische Zustand kann nun auch hervorgerufen werden experimentell durch Wasserentziehung (konz. Salzlösungen, Glycerin[6]) sowie durch zahlreiche Gifte, in ganz besonders auffälliger Weise aber durch Veratrin[7].

Veratrin. Veratrin ist ein Gemenge von Alkaloiden aus dem Samen von Schoenocaulon officinale (Sabadilla officinalis, Veratrum Sabadilla) unter denen namentlich das krystallisierte Cevadin hervorzuheben ist (*Freund* u. *Schwarz*[8]).

Es reizt heftig die sensiblen Nerven, sein Staub ruft Niesen, Brennen in den Augen u. s. w. hervor und in die Haut eingerieben eine stechende, brennende Schmerzempfindung, der hinterdrein Unempfindlichkeit folgt. Veratrinsalbe ist deshalb bei Neuralgien des Trigeminus und auch bei Ischias mit Erfolg angewendet worden.

Es ist nicht notwendig anzunehmen, daß das Veratrin dabei nur die Nervenendigungen angreift, sondern es muß auch die Möglichkeit zugelassen werden, daß es dem Nerven entlang zu centralen Teilen desselben aufsteigt: *Joteyko*[9] hat nämlich die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß das Veratrin im Gegensatz

---

[1] Vgl. dazu *Robertson*, Biochem. Zeitschr. 1908, Festbd. f. *Hamburger*, S. 287.

[2] *Herz*, Wiener klin. Wochenschr. 1900, S. 1178.

[3] *Schieferdecker* u. *Schultze*, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903, Bd. 25.

[4] *Mendelsohn*, Cpt. r. Acad. des sc. 1883; vgl. auch *Erb*, Die *Thomsen*sche Krankheit. Leipzig 1886.

[5] *Kaiser*, Neur. Zbl. 1897, Nr. 15, Bd. 16, S. 674.

[6] *Santesson*, Skand. Arch. Phys. 1903, Bd. 14, S. 1; *Gregor*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101. Nach *Ebbecke* (*Pflügers* Arch. 1914, Bd. 157) wird eine reversible Dauerverkürzung des Froschmuskels ohne Aktionsstrom auch durch allseitigen, auf einige hundert Atmosphären erhöhten Druck erzeugt, die der Autor auf Steigerung der Ionenkonzentration im Muskel zurückführt.

[7] Vgl. dazu auch *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[8] *Freund* u. *Schwarz*, Ber. d. D. Chem. Ges. 1899, Bd. 32, S. 800.

[9] *Joteyko*, Inst. Sol. trav. etc. 1902, Bd. 5, S. 271.

zu fast allen anderen Stoffen beim Frosch auf dem Wege der Nerven — nach völligem Ausschluß der Circulation — sich verbreiten und verhältnismäßig rasch große Nervenstrecken durchlaufen kann. Damit würde sich auch erklären, daß nach örtlicher Anwendung selbst an entfernten Stellen Parästhesien auftreten[1] und ebenso, daß bei einem subcutan vergifteten Tier die charakteristischen Änderungen der Erregungsvorgänge, die das Veratrin am Muskel erkennen läßt, sich auch an den im Nerven selbst ablaufenden elektromotorischen Prozessen nachweisen lassen (*Garten*[2]).

Auf das Centralnervensystem wirkt Veratrin sehr heftig ein und ruft heftige Konvulsionen, Erbrechen, Atemnot, schließlich Lähmung der Centren in der Medulla oblongata hervor.

Seine Muskelwirkung.

Die am meisten studierte Wirkung des Veratrins betrifft die quergestreiften Muskeln; sie zeigt sich am Warmblüter in eigenartig spastisch erschwerten Bewegungen, noch deutlicher aber am Frosche und namentlich an der Kröte[3].

Wird ein Frosch mit kleinen Mengen Veratrin ($^1/_{20}$ *mg*) vergiftet, so bemerkt man nach kurzer Zeit eine charakteristische Veränderung der Bewegung: der Frosch macht eine normale Sprungbewegung, bleibt aber in gestreckter Stellung eine Zeitlang liegen und kann erst allmählich die gestreckten Beine wieder beugen und anziehen. Dasselbe zeigt sich am Nervenmuskelpräparat und auch nach der Curarisierung. Die durch den Induktionsschlag ausgelöste Zuckung setzt rasch ein, der Muskel bleibt aber entweder gleich in der anfangs erreichten Verkürzung beharren, oder seine Contraction löst sich sofort, aber noch bevor die Lösung vollendet ist, setzt eine neue, langsame und nun lange beharrende Contractur ein; diese ist abhängig vom Vergiftungsgrad und von der Reizfrequenz (*Mostinzki*[4]). Werden die Reize rasch hintereinander wiederholt, so verschwindet die Contractur, das übererregbare Sarkoplasma versagt, es erschöpft sich offenbar und ermüdet nun viel schneller als die sonst leichter ermüdbaren Fibrillen (vgl. Fig. 67[5]).

Daß aber nicht nur die sarkoplasmatische Substanz, sondern auch die wärmebildenden Fibrillen von Veratrin erregbarer gemacht werden, geht aus der vergrößerten Zuckungshöhe und vermehrten Wärmebildung hervor, die *Fick* u. *Böhm*[6] beobachtet haben: es wird die gesamte Arbeitsleistung des Muskels erhöht, wie es auch unmittelbar am Gastrocnemius des lebenden Frosches von *Dreser*[7] erwiesen werden konnte.

Sonstige Vergiftungssymptome.

Eine ähnliche Wirkung hat das Veratrin auch auf den Herzmuskel, dessen Systole stark verlängert wird, d. h. langsamer in die Diastole übergeht. Die Pulszahl kann deshalb nach innerlichem Gebrauch von Veratrin, das früher auch als Antipyreticum üblich war, stark sinken. Auch die Temperatur fällt infolge der Vergiftung des Wärmeregulationscentrums. Die angeführten Wirkungen auf die Muskeln und auch auf das Herz würden therapeutisch wohl verwertbar

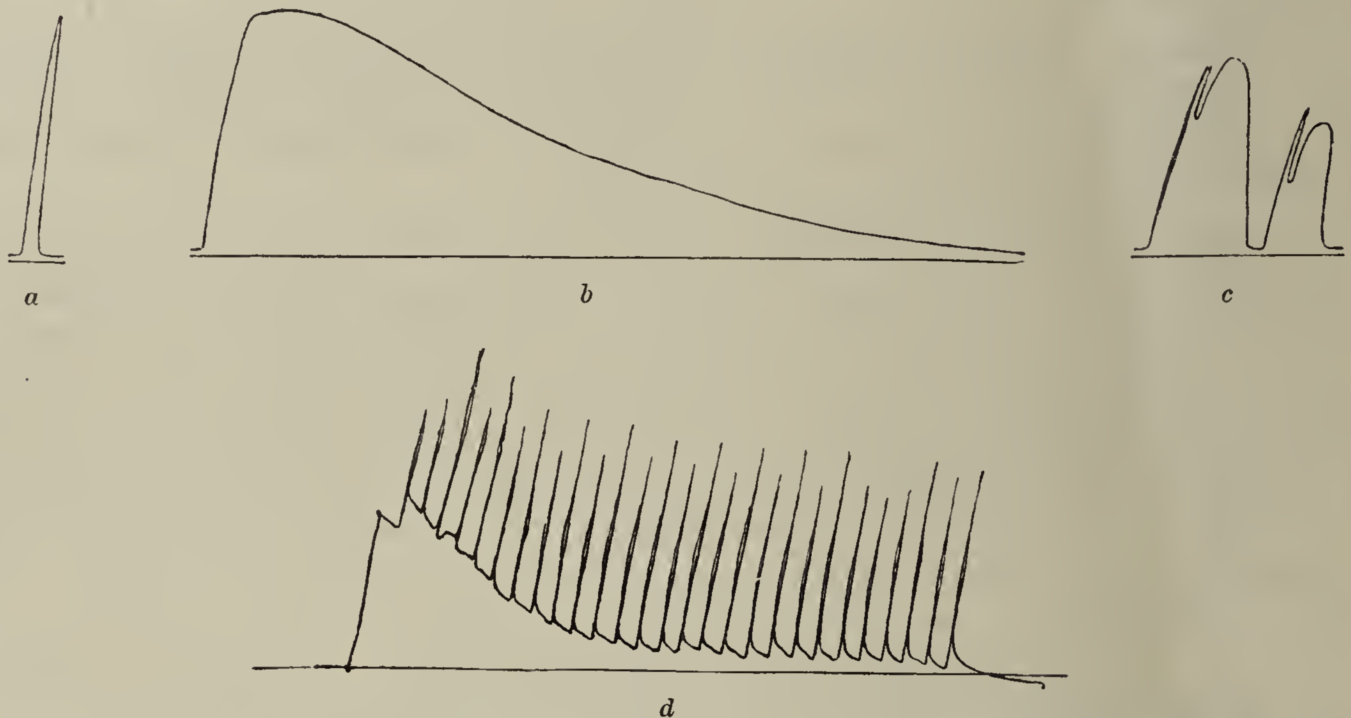
---

[1] Vgl. *Kunkels* Handb. 1901, S. 765.
[2] *Garten, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77.
[3] *Bottazzi, Dubois'* Arch. 1901, S. 379.
[4] *Mostinzki,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51.
[5] Zur Theorie der Veratrinzuckung vgl.: *Garten, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77, S. 485; *P. Hoffmann,* Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 57, S. 1 (Untersuchung der Aktionsströme) sowie *S. de Boer,* Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 61, S. 143; *Wöbbecke,* Diss. Göttingen 1913, daselbst Literatur.
[6] *Fick* u. *Böhm,* Würzb. Arb. 1872; vgl. auch *Bottazzi,* l. c.
[7] *Dreser,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27.

sein, wenn nicht gleichzeitig die meist heftige Vergiftung des Centralnervensystems mit eintreten und schwere, selbst lebensgefährliche Störungen mitbringen würde (früher bei der innerlichen Anwendung Gaben bis 0·05! pro dosi, 0·2! pro die).

Protoveratrin. Das noch offizinelle Rhizoma Veratri und die Tinctura Veratri von Veratrum album enthalten ein dem Veratrin verwandtes, aber in seinen Wirkungen vielfach abweichendes und noch intensiver giftiges Alkaloid, das Protoveratrin[1]. Ein Nutzen von seiner Anwendung ist kaum zu erwarten[2].

Fig. 67.



a normale Muskelzuckung, b und c Veratrinzuckungen, d Einfluß der Ermüdung auf die Veratrinzuckung (nach Joteyko).

Strychnin. Von *Paderi*[3] wird angegeben, daß am durchbluteten, vom Centralnervensystem getrennten Froschgastrocnemius der „Tonus", d. h. die Contractionsgröße und -dauer durch sehr schwache Strychninvergiftung gesteigert werde, desgleichen auch der „Tonus" der glatten Froschmagenmuskulatur; als worauf er geneigt ist, die therapeutische Anwendung von Strychnin in kleinsten Dosen als sog. „Tonicum" zu stützen.

Quantitative Veränderungen der ***Muskelarbeit*** *durch Gifte.* Praktisch wichtiger als die besprochene, mehr qualitative Änderung der Muskelaktion durch Veratrin ist es, die Gesamtarbeitsleistung quantitativ pharmakologisch zu beeinflussen, gemessen an der Hubhöhe und an der absoluten Kraft des Muskels, d. h. dem Höchstgewicht, das von ihm eben noch gehoben wird.

Eine Herabsetzung der Arbeitsleistung bis zur völligen Lähmung ist bekanntlich Folge vieler pathologischer, neuromuskulärer, meist mit Atrophie oder Degeneration der Muskeln verbundener Prozesse. Auch durch toxische Agenzien lassen sich experimentell Lähmungen der Muskelfasern erzeugen, so insbesondere bei Kaltblütern

---

[1] Vgl. *Salzberger*, Arch. d. Ph. 1890; *Watts Eden*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29. Protoveratrin bewirkt am Froschmuskel eine eigentümliche, der Myasthenie analoge Schwäche und Ermüdbarkeit; nach *Gunn*, Rev. of Neurolog. and Psych., März 1908, S. 150, hat Yohimbin am Frosch eine ähnliche Wirkung.

[2] Nach *R. J. Collins* (the Arch. of intern. Med, July 1915, vol. 16) ist die 10%ige Tinktur von Veratr. album (2—5mal am Tag 0·9 *g* in reichlich Wasser) geeignet, den Puls stark zu verlangsamen und den Druck zu mindern, ohne andere Vergiftungserscheinungen als starken Blutandrang zum Kopf.

[3] *Paderi*, Arch. Ital. Biol. 1893, Bd. 19, und La Terap. mod. 1892; vgl. dazu *Cameron* in *Hirschfelder*, Diseases of the heart. 1910, S. 181.

durch Apomorphin, durch Kupfersalze, Arsen und Bleiverbindungen[1].

Bei chronischer Bleivergiftung des Menschen, wie sie bei Malern, Setzern u. a. mit Blei beschäftigten Arbeitern vorkommt, entsteht nicht selten eine Lähmung, namentlich der Extensoren der Arme; ob es sich dabei um primär periphere Veränderungen der Muskelzellen oder ihrer Nerven oder aber um Herderkrankungen im Rückenmark handelt, ist noch nicht sicher entschieden. Das elektive Befallenwerden der Armextensoren hängt sehr wahrscheinlich mit ihrer in der Regel starken Beanspruchung bei der Arbeit zusammen; bei kleinen Kindern sowie bei Tieren ist die Bleilähmung atypisch, d. h. sie befällt ebenso die unteren Extremitäten wie die oberen (*Stieglitz, W. Neumann, Edinger, L. Teleky*[2]).

Eine Steigerung der Arbeitsleistung hat sich außer bei Veratrin namentlich bei der Wirkung des Coffeins und Theobromins sowie in einer freilich ganz anderen Weise auch bei der Wirkung des Alkohols nachweisen lassen.

Coffein. Nach starker Vergiftung durch Coffein tritt bei Fröschen, insbesondere leicht bei Rana temporaria (*Schmiedeberg*[3]) maximale Verkürzung und Starre der Muskeln ein, was sich ebensowohl am ganzen Muskel des lebenden Tieres wie an Zupfpräparaten von Muskelfasern unter dem Mikroskop im Moment der Berührung der Faser mit der Coffeinlösung beobachten läßt. Auch am Warmblüter tritt die gleiche Starre eines Muskels ein, wenn das Coffein in eine seiner Arterien gespritzt wird (*Lakur*[4]).

Gesteigerte Arbeitsleistung In geringen Graden der Vergiftung wird nur die Bereitschaft und Fähigkeit des Muskels, auf einen Reiz sich zu kontrahieren, erhöht, so daß er nicht nur auf geringere Reizstärken anspricht (*Paschkis* u. *Pal*[5]), sondern auch eine höhere Arbeitsleistung und gesteigerte absolute Kraft aufweist (*Dreser*[6]). Ähnlich wirkt auch Xanthin (*Paschkis*, l. c.) und Kreatin (*Dreser*, l. c.) und die Substanzen, welche die Milchsäurebildung im Muskel befördern und Muskelstarre verursachen[7].

[1] Vgl. *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, und 1878, Bd. 9.

[2] *Stieglitz*, Arch. f. Psychiatrie 1892, Bd. 24, S. 50; vgl. dazu *W. Neumann*, Diss. Bern 1883; ferner *Edinger*, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 45, S. 1633; Nr. 49, S. 1800; Nr. 52, S. 1921, und namentlich *L. Teleky*, Zur Kasuistik d. Bleilähmung. D. Z. f. Nervenheilk. 1909, Bd. 37, S. 234.

[3] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 2. Der Unterschied im Verhalten der Esculenten und Temporarien-Muskeln zu Coffein beruht in der Verschiedenheit ihrer Sarkolemmhüllen. *Jacobj* u. *Golowinski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59.

[4] *Lakur*, *Virchows* Arch. 1895, Bd. 141, S. 479. Durch starke Nicotinvergiftung wird am Huhn und am Frosch ebenfalls eine eigenartige, aber von der Coffeinstarre wesentlich verschiedene Muskelcontractur und Starre hervorgerufen; s. darüber *Langley*, Journ. of Physiol. 1906—1909, Bd. 33, 36, 37, 39.

[5] *Paschkis* u. *Pal*, Wiener med. Jahrb. 1886, S. 611.

[6] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 50.

[7] *v. Fürth* u. *Schwarz*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129; *Ransom*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42; nach *v. Fürth* u. *Lenk* besteht die Muskelstarre in einer Quellung der Fibrillen, hervorgerufen durch entstandene Milchsäure; Gerinnung der Muskelkolloide löst die Starre. Bioch. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 341; vgl. dazu *Bottazzi* und *Quagliariello*, Arch. intern. de Physiol. 1912, Bd. 12, S. 294; ferner *F. Verzár*, Der Gaswechsel des Muskels, und *A. v. Hill*, Wärmebildung und chemische Prozesse im Muskel; beides in Ergebn. d. Physiol. 1916, Bd. 15.

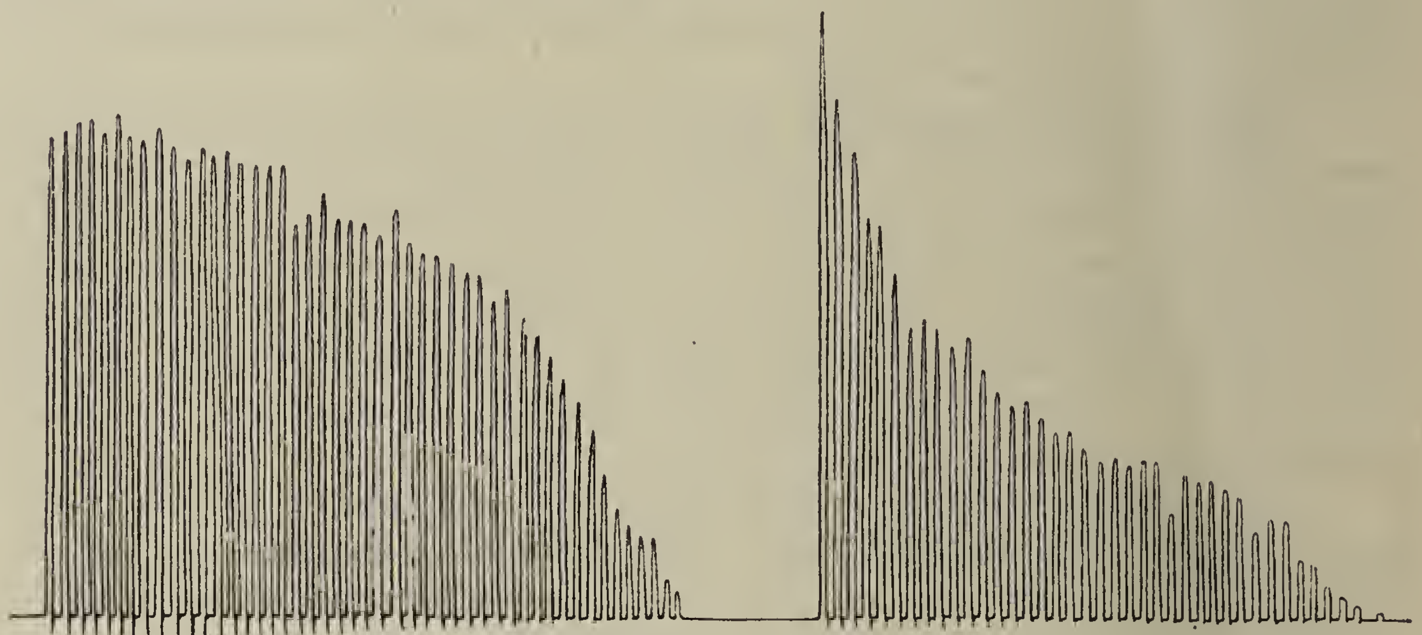
Daß auch die normale Muskelcontraction die Folge der Entstehung von Milchsäure ist, die Erschlaffung Folge ihrer Verbrennung, wird in der Darlegung von *W. Pauli* (Kolloidchemie der Muskelcontraction, Dresden u. Leipzig 1912) sehr wahrscheinlich gemacht; vgl. dazu die erschöpfende Darstellung von *O. v. Fürth*, Die Kolloidchemie des Muskels. Ergebn. d. Physiol. 1919, Bd. 17, S. 363 ff.

an Ergogrammen.

Eine gesteigerte Arbeitsleistung durch Coffein hat sich auch am Menschen durch genaue Messung nachweisen lassen, u. zw. hauptsächlich mit Hilfe der von *A. Mosso* eingeführten ergographischen Methode.

Mit einem oder mehreren Fingern der fixierten Hand wird in kurzen, regelmäßigen Intervallen an einer Schnur, die über eine Rolle läuft, ein Gewicht gehoben und die Hubhöhen mittels eines mitlaufenden Zeigers auf die berußte Trommel des Kymographions geschrieben. Die Hubhöhen werden mit zunehmender Ermüdung niedriger und geben eine in der Regel für jedes Individuum charakteristische Form der Ermüdungskurve (vgl. Fig. 68) (*Mosso*[1]).

Fig. 68.



Ergographische Kurven.

Muskelermüdung.

Die „Muskelermüdung" erstreckt sich auf verschiedene Teile des Nervmuskelapparates, in erster Linie auf die intramuskulären Nervenendigungen und die Muskelzellen, in zweiter auf die psychomotorischen Apparate des Centralnervensystems[2].

Aus den psychophysischen Experimenten von *Kräpelin* und *Hoch*[3] sowie namentlich aus der mathematischen Untersuchung der Ermüdungskurve unter wechselnden Variabeln durch *Henri* und *Joteyko*[4] ergibt sich übereinstimmend, daß in den Ergogrammen die Höhe der Hebung im wesentlichen von dem Zustand des Muskelapparates, die Zahl der Hebungen bis zur Erschöpfung vom Zustand der motorischen Centralapparate im Gehirn abhängig ist; d. h. bei myogener Ermüdung werden in erster Linie die Hubhöhen von vornherein oder sehr rasch niedriger, fallen dann aber langsam zur Abszisse ab, bei centraler Ermüdung dagegen sind die Hubhöhen anfangs normal, sinken dann aber sehr schnell bis zu Null, so daß die Gesamtzahl der Hebungen viel kleiner wird als normal.

---

[1] *Mosso,* Arch. ital. biol. 1890, Bd. 13, S. 123.

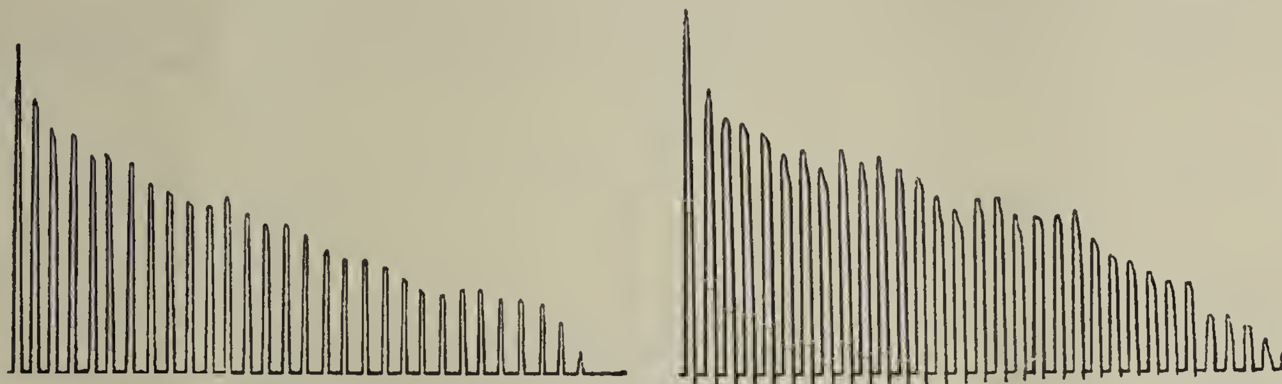
[2] Vgl. *Joteyko,* Art. „Fatigue" in *Richet,* Dict. d. phys. (dort die ges. Literatur) und die erschöpfende, statistisch-kritische Bearbeitung der Ermüdungsfrage bei *A. Durig,* Die Ermüdung, Wien 1916, Hölder; auch als Beiheft 18/21 zum Bd. 28 des Österr. Sanitätswesens 1916.

[3] *Kräpelin* u. *Hoch,* Psycholog. Arbeiten 1895.

[4] *Henri* u. *Joteyko,* Cpt. r. Acad. des sc. Paris 1903.

Es zeigt sich nun, daß unter dem Einfluß von Coffein die Hubhöhen durchschnittlich größer ausfallen als sonst bei normaler und namentlich in der Ermüdung bei schon herabgesetzter Arbeit (Fig. 69), daß die Arbeitsleistung durch Coffein also steigt, u. zw. infolge einer günstigen Beeinflussung der Muskeln selbst (*U. Mosso*[1]). Daneben hat, wie aus *Kräpelins* Untersuchungen[2] hervorgeht, das Coffein auch einen begünstigenden Einfluß auf die motorischen Vorgänge im Centralnervensystems. *Wirkung des Coffeins gegen die Ermüdung.*

Fig. 69.



Normal. *45 Min. nach Einnehmen von 0·2 Coffein.*
Ergogramm: J. Joteyko, Trav. Solvay, VI, 477, 1904.

Diese Untersuchungen bilden somit eine exakte Bestätigung der Erfahrung, welche Bergsteiger und Soldaten seit lange mit der erholenden Kraft des Kaffees, des Tees oder der Colanüsse bei ermüdenden Märschen und Anstrengungen gemacht haben. Auch das in der Fleischbrühe enthaltene Kreatin scheint in demselben Sinne, wenn auch schwächer, auf die Muskeltätigkeit zu wirken[3].

Alkohol. Sehr viel verwickelter ist die Wirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit. Daß kleine Mengen Alkohol, etwa 0·3—0·5 *g* pro 1 *kg* Körpergewicht, beim Menschen unter Umständen anstrengende Muskelarbeit erleichtern und steigern können, ist bekannt; ebenso aber, daß die Wirkung leicht in das Gegenteil, in Schwächung der Muskelleistung, umschlagen kann. Diese Folge setzt sich zusammen aus den Wirkungen des Alkohols auf das centrale Nervensystem und auf den Muskel selbst mit seinen Endapparaten. Wir haben bereits erörtert, wie der Alkohol die Funktion des Centralnervensystems beeinflußt, daß er in ihm insbesondere die Auslösung von Bewegungsantrieben anfangs erleichtert (*Kräpelin*, l. c.), daß er anderseits die Perception von sensorischen Eindrücken von vornherein schwächt. Beides kann der Muskelarbeit zustatten kommen, sowohl die centrale psychomotorische Erleichterung als auch die Abstumpfung der durch die Muskelarbeit herbeigeführten Ermüdungsreflexe (*Frey*[4]). *Centrale Wirkungen auf die Muskelarbeit.*

Die Wirkung des Alkohols auf den Muskel selbst ist ebenfalls zweifacher Art, aber mit einander entgegenwirkenden Folgen. Die *Direkte Muskelwirkungen.*

---

[1] *U. Mosso,* Arch. ital. biol. 1893, Bd. 19.

[2] Vgl. auch *Koch*, Ergographische Studien. Diss. Marburg 1894.

[3] *T. Thunberg* (Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 915): Kreatin steigert den Gaswechsel des überlebenden Froschmuskels. Nach *H. Müllers* Vers. am Frosch (Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, S. 489) verzögert auch das Extrakt der Thymusdrüse die Muskelermüdung.

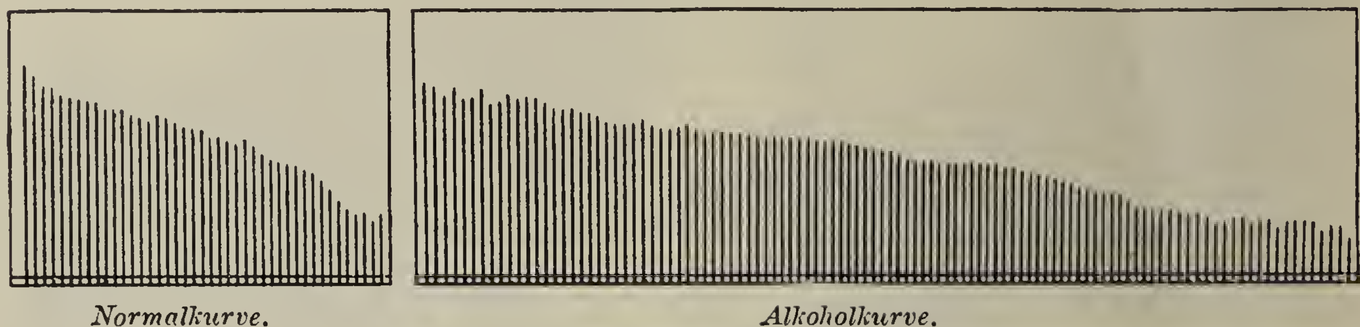
[4] *Frey,* Mitt. aus klin. u. med. Inst. d. Schweiz. 4. Ser. 1896, H. 1

Anspruchsfähigkeit und vielleicht auch die Contractionsfähigkeit des Warmblütermuskels scheint von vornherein ein wenig geschwächt zu werden. Das ergeben die schon erwähnten vergleichenden Versuche von *Warren Lombard* und von *Frey* an den durch tetanisierende Induktionsströme periodisch gereizten Fingerbeugern vor und unter der Alkoholwirkung[1].

Wirkung auf die Erholungsfähigkeit

Trotzdem aber kann die Leistung des Muskels zunehmen, indem zwar nicht die Einzelcontraction erhöht, wohl aber die Ausdauer, d. h. die Erholungsfähigkeit nach jeder einzelnen Contraction merklich gesteigert wird; daher denn bei ununterbrochener und deshalb rasch zur Ermüdung führender Arbeit die Ermüdung lange hinausgeschoben

Fig. 70.



Normalkurve. *Alkoholkurve.*
(Intervalle 4 Sek.)
Nach Joteyko, Trav. Solvay, VI, 431, 1904.

wird. Ein Bild davon geben die beiden ergographischen Kurven von *Joteyko*[2] (Fig. 70). Auch bei isometrischer Arbeit wird die Gesamtleistung des Muskels durch Alkohol gesteigert (*A. F. Hellsten*[3]).

als Folge der Nährwirkung.

Diese gesteigerte Erholungsfähigkeit des mit Alkohol behandelten Muskels ist kaum anders zu verstehen als durch eine unmittelbar mechanische Energie liefernde Nährwirkung des Alkohols. Dies wird von *Frey, Schnyder* und *Joteyko* angenommen und geht auch aus den rechnerischen Ergebnissen der respiratorischen Kraftwechselversuche hervor, welche *Durig*[4] über die Einwirkung von Alkohol auf die Steigarbeit ausgeführt hat. Dadurch würde es auch verständlich erscheinen, daß, wenn der glatt zu CO_2 und H_2O verbrennende Alkohol als Brennmaterial an Stelle von Muskelzellmaterial eintritt, weniger Zersetzungsprodukte aus Zellsubstanz gebildet werden, deren Anhäufung die Ermüdung des Muskels gerade wesentlich mitbedingt. Aus der Analyse der Alkoholmuskelkurven von *Joteyko* geht dies in der Tat mit Wahrscheinlichkeit hervor.

Joteyko hat für die ergographische Kurve mit den Hubhöhen n als Ordinaten und den Zeitintervallen t als Abszisse eine allgemein giltige Gleichung auf-

[1] Am Nervmuskelpräparat des Frosches fand *Scheffer* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44) anfänglich eine Steigerung der Erregbarkeit, diese blieb aber am curarisierten Muskel aus. *Verzár* (*Pflügers* Arch. 1909, Bd. 128, S. 398) fand unter Anwendung von etwas größeren Mengen von Alkohol, als wie sie *Scheffer* benutzt hatte, die Erregbarkeitssteigerung und Erhöhung der Leistung auch am curarisierten Muskel, u. zw. sowohl durch Methylalkohol (zu $^1/_{80}$ des Körpergewichtes der Tiere) als durch Äthylalkohol (zu $^1/_{500}$—$^1/_{200}$ des Körpergewichtes); höhere Dosen schädigen den Muskel, reiner Methylalkohol aber weniger als Äthylalkohol.

[2] *Joteyko,* Trav. Solv. 6, Fasc. 4, 1904, S. 431.

[3] *A. F. Hellsten,* Skand. Arch. Phys. 1907, Bd. 19, S. 201.

[4] *Durig, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113.

gestellt von der Formel $n = H + b \cdot t^2 - at^3 - ct$, wo H die Höhe der Anfangszuckung, a, b, c Variable sind, u. zw. a entsprechend der Bildung von Ermüdungstoxinen, b der centralen motorischen Bahnung, c dem Verbrauch der Muskelkohlenhydrate und Reservestoffe. Unter Benutzung dieses Theorems läßt sich zeigen, daß in der Alkoholkurve die Größe a kleiner ist als in der Normalkurve.

Bedenken gegen diese Deutung

Gegen die Annahme, der Alkohol sei krafterzeugendes Brennmaterial im Muskel, hat *A. Fick*[1] rechnerische Einwände erhoben mit dem Ergebnis, daß bei der Ermüdung durch die Arbeit am Ergographen eine merkliche Verarmung an Kohlenhydratbrennmaterial gar nicht eintreten könne, mithin auch kein Grund vorliege, die Erholung durch Alkohol als Folge von Zufuhr fehlenden Nährmaterials aufzufassen. Die Stichhaltigkeit dieser Argumentation läßt sich direkt nicht prüfen, denn wir wissen nicht, ob alles im Muskel vorhandene Energiematerial (Kohlenhydrat) gleich verbrauchsfähig ist; wahrscheinlich ist dies nicht, da es nur durch außerordentliche, gewaltsam erzwungene Muskelcontractionen gelingt, das Muskelglykogen zum völligen Schwinden zu bringen. Auch stimmt damit nicht die starke Abnahme des Blutzuckergehaltes schon nach mäßiger Muskelanstrengung, wobei an ein Schwinden des Muskelglykogens selbst noch gar nicht zu denken ist (*Weiland*[2]). Die Berechnung *Ficks* würde sich übrigens mit gleichem Recht auch gegen die erholende Wirkung kleiner Zuckermengen (30 *g*) richten, die bei starker Erschöpfung mit völliger Sicherheit nachgewiesen ist und kaum anders als durch „Energiezufuhr" erklärt werden kann (*Schumburg*, *Joteyko*[3]).

sind nicht stichhaltig.

Praktische Konsequenz, daß

Aus dieser Erörterung ergibt sich erstens der praktische Schluß, daß bei kräftiger, nicht erschöpfter Muskulatur der Alkohol keine objektive Steigerung der Arbeitsfähigkeit, allenfalls wohl eine subjektive Erleichterung schaffen, im Erschöpfungszustande aber auch positiv die gesunkene Arbeitsfähigkeit heben kann. Er kann daher in Notfällen starker Erschöpfung bei nicht zu unterbrechender Arbeit als rasch, aber vorübergehend wirksames Erholungs- und Kräftigungsmittel dienen, u. zw. wird er hier im Moment wirksamer als Zucker oder andere Nahrung sein, weil er vermöge seiner Lipoidlöslichkeit ungemein rasch resorbiert und in alle Zellen aufgenommen wird.

Alkohol Nährmaterial für „Notfälle",

aber kein vollwertiger Nährstoff ist.

Ein vollwertiger oder auch nur annähernd gleichwertiger Ersatz von Nährmaterial für den Muskel ist aber der Alkohol keineswegs, denn bei größeren Gaben, wie sie zur Bestreitung erheblicher Arbeit nötig wären, tritt seine Giftwirkung auf das Centralnervensystem in den Vordergrund und wirkt der Arbeitsleistung entgegen, und auch bei kleinen, nicht merklich giftigen Gaben Alkohol ist sowohl nach den älteren Untersuchungen von *Chauveau*[4] als nach den völlig einwandfreien neueren Versuchen von *Durig*[5] der Arbeitseffekt selbst, wie auch der Wirkungsgrad, d. h. der Quotient aus produzierter Energie und dem Anteil dieser Energie für die Arbeitsleistung erheblich geringer als bei alkoholfreier Nahrung. „Die Maschine arbeitet unter der Einwirkung dieses Feuerungsmaterials (scil. des Alkohols) nicht nur langsamer als wenn ihr gewöhnliches Brennmaterial zugeführt worden wäre, sondern bei dem Versuch, sie mit Alkohol zu heizen, ist sie sogar direkt vorübergehend geschädigt worden, indem sie unter geringerer Ausnutzung des ihr zu Gebote stehenden Materials weniger Arbeit leistet" (*Durig*). Daß die bei der Ver-

[1] *A. Fick*, Korr. f. Schw. Ä. 1896, Nr. 14, S. 445.

[2] *Weiland*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 223.

[3] *Schumburg*, *Dubois'* Arch. 1896, S. 537, u. D. milit.-ärztl. Ztg. August 1896; *Joteyko*, l. c., S. 447, wo auch die Literatur darüber.

[4] *Chauveau*, Cpt. r. Acad. des sc. 1901, Bd. 132, S. 65, 110.

[5] *Durig*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113, S. 380.

brennung des Alkohols entstehende Wärme dem Körper unter Umständen durch Sparung anderen Heizmaterials im Wege der chemischen Wärmeregulation zu gute kommen kann, braucht nicht näher erörtert zu werden.

Rolle des Alkohols als Nahrungsmittel

Zweitens ergibt sich die theoretisch wichtige Folgerung, daß der Alkohol nicht nur unter Wärmebildung verbrennt, sondern daß seine Verbrennung auch unmittelbar für die Organfunktionen verwertbare mechanische Energie liefert. Die früher erwähnten Versuche über die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Herz haben uns mit großer Wahrscheinlichkeit zu dem gleichen Schlusse geführt. Am Gesamtorganismus ist diese prinzipiell wichtige Frage wiederholt mittels der Untersuchung des Stoff- und Kraftwechsels im Ruhe- und Arbeitsversuch an Tieren und Menschen behandelt worden, indem man festzustellen suchte, ob zugeführter Alkohol durch seine calorische Verwertung als Arbeitsmaterial eine Ersparnis an anderen Körperbestandteilen, namentlich an Kohlenhydraten und an Fett und mittelbar auch an Eiweiß herbeiführe. Auf die sehr umfangreiche Literatur darüber soll hier nicht eingegangen werden[1].

im Gesamtstoffwechsel.

Von nahezu allen Autoren, die sich experimentell mit der Frage beschäftigt haben, wird der Schluß gezogen, daß der bis auf wenige Prozent im Körper verbrennende Alkohol energetisch für entsprechende Mengen von Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß eintritt[2].

Bedenken gegen die Ergebnisse

Daß die Deutung mancher Ergebnisse dieser Versuche, d. h. die Verrechnung der Mengen gebildeter Kohlensäure, verbrauchten Sauerstoffes und ausgeschiedenen Stickstoffes sowie die der direkt gemessenen Calorienbilanzen allerdings noch Zweifel zuläßt, zeigt eine kritische Besprechung von *Kassowitz*[3]. Seine rechnerische Kritik ist jedoch den *Durig*schen Versuchen gegenüber nicht aufrecht zu erhalten. Im übrigen gründet *Kassowitz* seine ablehnende, dem Alkohol jeden eigentlichen Nährwert absprechende Meinung auf theoretische Vorstellungen: Die Muskelzelle sei nicht einer Wärmekraftmaschine zu vergleichen, die mit Nährstoffen geheizt wird, sondern sie stelle wie alle lebenden Zellen einen in fortwährendem Auf- und Abbau befindlichen labilen Komplex dar, der die zugeführten Nährstoffe zum Ersatz und Aufbau des verbrauchten Protoplasmas assimiliert, Wärme und Arbeit durch den Abbau seines Protoplasmas liefert, nicht aber durch direkte Verbrennung irgendwelchen zugeführten Materials. Da der Alkohol zum assimilatorischen Aufbau ungeeignet sei, so werde er nutzlos, gewissermaßen außerhalb des Protoplasmas und ohne Verwertung zur Arbeit nebenher verbrannt und könne nicht wie die wahren Nährstoffe, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrat, der Zelle als Energiespender dienen.

sind zurückzuweisen.

Dieses Argument gegen die biologische Verwertung des Alkohols kann aber nicht mehr in Anspruch genommen werden, seitdem es feststeht, daß beim normalen Stoffwechsel und Abbau des Zellprotoplasmas selbst Alkohol gebildet wird. Mit großer Wahrscheinlichkeit ließ sich dies bereits aus *Stoklasas*[4]

---

[1] Vgl. die Zusammenstellung bei *M. Kochmann* u. *W. Hall*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 127, S. 280. Die volle energetische, Kohlenhydrat sparende Verwertung des Alkohols ist neuerdings mit aller wünschenswerten Schärfe nachgewiesen worden in den Versuchen von *Tögel*, *Brezina* u. *Durig*, Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 296. Literatur bei *Abderhalden*, Bibliogr. der ges. wiss. Liter. über den Alkohol, Berlin u. Wien 1904.

[2] Methylalkohol verbrennt langsam und sehr unvollständig, wie *Völtz* u. *Dietrich* (Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 15) in Versuchen an Hunden nachgewiesen haben. Es entsteht dabei Ameisensäure, die vielleicht die hochgradige Giftigkeit des Methylalkohols bedingt.

[3] *Kassowitz*, Fortschritte der Med. 1903, Nr. 4 u. 27, u. Therap. Monatshefte 1908, H. 6 u. 7.

[4] *Stoklasa*, Physiol. Zentralbl. 1902, Bd. 16, S. 712, u. 1903, Bd. 17, S. 465.

Untersuchungen schließen, der in tierischen und pflanzlichen Zellen ein Gärungsenzym fand, welches Kohlenhydrat zu Alkohol und Kohlensäure vergärt. Die Existenz eines solchen Alkoholenzyms im tierischen Gewebe wird allerdings auf Grund neuer, sehr sorgfältiger Versuche von *A. Harden* und *Maclean* in Zweifel gezogen[1]. Den unmittelbaren Nachweis aber von Alkohol in normalen tierischen Geweben erbrachte *Landsberg*[2] und mit quantitativen Methoden *Reach*[3]; letzterer fand im frischen Kaninchenfleisch bis zu 0·0017% freien Äthylalkohol, daneben auch geringe Mengen von Äthylestern; desgleichen in der Leber und im Gehirn. Wird danach im eigenen Stoffwechsel der Zelle — also nach *Kassowitz* „metabolisch" — Alkohol gebildet, so kann es nicht bezweifelt werden, daß seine Verbrennung der Zellarbeit zu gute kommen muß. Ob dazu der Alkohol von außen in die Zelle gelangt oder in ihr entstanden ist, kann keinen grundsätzlichen Unterschied machen.

Die Frage aber, wie der Alkohol ausgenutzt wird, ist keineswegs geklärt. Denn wie die neueren Untersuchungen lehren, und schon S. 485, Anm. 7 angedeutet worden, wird zur Erzeugung der Muskelcontraction und Arbeit nicht die Verbrennungsenergie irgend eines Stoffes — sei es Kohlenhydrat oder Alkohol — verwendet, sondern lediglich die (physikalisch-chemische) Einwirkung freiwerdender Säure, u. zw. der Milchsäure und Phosphorsäure auf die elastischen Eigenschaften des Muskels. Wenn daher der Alkohol so wie Zucker zum Contractionsvorgang verwendet wird, so muß er selbst wie dieser über das „Lactacidogen" in Milchsäure übergehen oder ihn irgendwo vertretend für die Milchsäurebildung verfügbar machen. Nach *G. Embden* nämlich ist höchstwahrscheinlich ein im quergestreiften Muskel vorhandener, dem Hexosephosphorsäureester $C_6H_{10}O_4(PO_4H_2)_2$ chemisch nahe verwandter, von *Embden* als Lactacidogen bezeichneter Stoff die wirksame „Contractionssubstanz". Unter dem Einfluß der Nervenerregung zerfällt sie in Milchsäure und Phosphorsäure, wobei Wärme frei wird. Von dem Gehalt und von der Neubildung des bei der Arbeit verbrauchten Lactacidogens hängt die Leistungsfähigkeit und die Erholung des ermüdeten Muskels ab: anscheinend wird dieser assimilatorisch-synthetische Vorgang der Lactacidogenbildung durch reichliche Zufuhr von Phosphorsäure zur kohlenhydrathaltigen Nahrung begünstigt und damit die Leistungsfähigkeit zu andauernder und erschöpfender Arbeit des Muskels erhöht — umsomehr, als bei angestrengter Arbeit die Phosphorsäure reichlich dissimiliert und ausgeschieden wird. Tatsächlich ist eine kräftigende Wirkung von täglich 5—7·5 *g* Natriumdiphosphat NaH_2PO_4 in 200 *g* Wasser bei ermüdender Muskelarbeit am Ergostat oder bei Marschübungen beobachtet worden[4].

Phosphorsäure als Excitans.

Zusammenfassend kann man also sagen, der Alkohol ist ein rasch wirksamer Nährstoff, aber ein schlechter und nur als Notbehelf verwendbarer, weil sein Energiewert für die Arbeitsleistung weniger ausnutzbar ist als der von anderen Nährstoffen; weil er nicht nach Bedarf als Vorrat bewahrt werden kann, sondern unter allen Umständen in kürzester Frist verbrennt; und vor allem, weil er giftig ist. Ein geringes, wenn auch nicht gerade immer schädliches Maß von Giftwirkung muß unter allen Umständen mit in Kauf genommen werden, wenn mit alkoholischen Mitteln gekräftigt oder genährt werden soll. Trotzdem wird dies geschehen dürfen, wo andere Nährstoffe nicht beigebracht werden können, z. B. bei manchen septisch fiebernden Kranken oder bei schwerkranken Diabetikern, denen Kohlenhydrate nicht gegeben werden sollen, und bei denen Alkoholzufuhr die Folgen des Kohlenhydrathungers — Acetonurie und Säureintoxikation — wesentlich mindern (*O. Neubauer*[5]).

Begrenzte Verwertbarkeit als Nahrungsmittel.

---

[1] *A. Harden* u. *Maclean,* Journ. of Physiol. 1911. Bd. 42, S. 64.

[2] *Landsberg,* Ztschr. f. phys. Chemie 1904, Bd. 41.

[3] *Reach,* Biochem. Ztschr. 1907, Bd. 3, S. 326.

[4] *G. Embden* und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1914, Bd. 93, und Med. Klinik 1919, Nr. 31.

[5] *O. Neubauer,* Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 17.

Nährstoff und Gift sind keine sich ausschließenden Gegensätze: auch Peptone und Seifen wären heftige Gifte, wenn sie an die unrechte Stelle, z. B. ins Blut, in unrechten Mengen gelangten; da ihre chemischen Eigenschaften, ihre kolloidale Beschaffenheit, dies nicht zulassen, so sind sie unschädliche Nährstoffe. Würde auch der Alkohol nur an den richtigen Ort seiner Verarbeitung in genügender Verdünnung gelangen, so wäre er vielleicht ebenso unschädlich wie seine mehratomigen Verwandten, das Glycerin u. a. Der Alkohol unterscheidet sich aber von allen solchen relativ unschädlichen Stoffen durch seine lipoidlösende Eigenschaft, die ihn wahllos in alle Zellen eindringen und in ihnen wenigstens vorübergehende Störungen verursachen läßt. Daß diese Störungen zu dauernden schweren Folgen, nämlich degenerativen Prozessen führen können, ist bekannt.

Testikelextrakt.

Anhangsweise sei hier noch eine merkwürdige Wirkung von orchitischem Extrakt erwähnt, die zuerst von *Brown Séquard* und seinen Mitarbeitern angegeben, in neuerer Zeit von *Zoth* und *Pregl*[1] einer sorgfältig messenden Untersuchung unterzogen worden ist. Nach den letztgenannten Autoren zeigt sich die Wirkung subcutaner Injektionen von Séquardine, einem nach besonderem Verfahren von Perrottet & Cie. in Genf hergestellten Glycerinextrakt aus Stiertestikeln, in einer außerordentlichen Steigerung der kräftigenden Wirkung systematischer Muskelübung.

So hat z. B. eine einwöchige tägliche Injektion für sich allein keinen merklichen Effekt auf die ergographisch oder sonst bestimmte Muskelleistungsfähigkeit; ebensowenig aber auch eine einwöchige Übung für sich allein. Beides, Übung und Injektionen zusammen, zeigen dagegen einen sehr erheblich fördernden Einfluß auf die Muskelleistung: Abnahme der Ermüdbarkeit und des subjektiven Ermüdungsgefühles sowie erhöhten Einfluß der Erholungspausen. Die Steigerung der Leistungsfähigkeit betrug in *Zoths* Versuchen mit Stemmen schwerer Hanteln nach acht-, neun- oder elftägiger Übungsperiode mit Extraktinjektion 14—20% der Anfangsleistung, während eine selbst fünfwöchige Übungsperiode ohne Injektionen mit 70 Übungsversuchen nur eine Zunahme von 12% ergab. Die Übung unter Anwendung der Injektion ließ also in kurzer Zeit Stufen der Leistungsfähigkeit erreichen, die durch Übung allein überhaupt nicht erreichbar waren. Gleichzeitig mit dieser Steigerung war auch eine deutliche Zunahme des Oberarmumfanges nachzuweisen.

Danach wird man die Wirkung des orchitischen Extraktes wohl als eine eigenartige Begünstigung der assimilatorischen Vorgänge in den Muskelzellen zu betrachten haben.

---

[1] *Zoth* u. *Pregl, Pflügers* Arch. 1896, Bd. 62, daselbst auch die Literatur, u. 1898, Bd. 69.

Pharmakologie des Blutes.

Das Blut kann nach seiner Menge[1] und nach seiner Beschaffenheit pathologisch verändert sein und dementsprechend, abgesehen von diätetischer Behandlung, auch das pharmakotherapeutische Eingreifen des Arztes verlangen.

Beeinflussung der Blutmenge durch Infusion,

Die wichtigste, das Leben oft unmittelbar gefährdende Mengenveränderung des Blutes ist die akute Anämie, die Volumverminderung des Blutes, die nach großen Blutverlusten oder profusen Diarrhöen (Cholera) das gesamte Gefäßgebiet betrifft, oder bei Splanchnicuslähmung durch Verbluten in die Abdominalgefäße vornehmlich die lebenswichtigen Gebiete des Centralnervensystems und des Herzens. In solchen Fällen kann die bloße Volumvermehrung, Verdünnung des Blutes durch intravenöse oder in weniger dringenden Fällen durch subcutane Injektion physiologischer (0·9 %), und bei ausgetrockneten und daher sehr wasserbegierigen Geweben, wie in der Cholera, besser noch einer hypertonischen[2] (5—10 %) Kochsalzlösung, lebensrettend wirken. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Schaffung günstigerer Bedingungen für die Herztätigkeit (vgl. Kreislauf, S. 360). Außerdem wird aber durch die Kochsalzinfusion nach *Otts*[3] Versuchen auch die Regeneration der roten Blutkörperchen lebhaft angeregt[4].

Krystalloide treten aber mit ihrem Lösungswasser leicht durch die Capillaren in das Gewebe über, so daß Füllung und Spannung der Gefäße rasch zurückgehen. Das wird vermieden, wenn die Lösung Kolloide enthält, die die Gefäße schwer durchdringen. Geeignet ist nach *O. Kestner*[5] eine gut filtrierte Lösung von 3 %, besser noch nach *W. M. Bayliss*[6] von 6 % Gummi arab. in 0·9 % Kochsalz.

durch Wasserverluste.

Eine Bluteindickung kann dagegen unter Umständen von Nutzen sein, z. B. um Exsudate der Pleura oder des Peritoneums oder Ödeme zur Resorption zu bringen; dies wird erreicht durch verstärkte Wasserabgabe durch die Haut, die Nieren, den Darm, worüber Näheres bei Besprechung der Diaphorese, der Diurese und der Darmentleerung angegeben ist.

Beeinflussung der Blutbeschaffenheit.

Die wichtigste Anomalie des Blutes bezieht sich auf die Menge und Beschaffenheit der roten Blutkörperchen in der Chlorose. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist dabei stark vermindert und ihr Hämoglobingehalt niedriger als normal. Es gilt also, die reichliche Bildung gesunder, d. h. vollwertiger Blutkörperchen herbeizuführen. Als das hierzu geeignete Mittel gilt bei den Ärzten seit Jahrhunderten vornehmlich das Eisen.

---

[1] Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen, vgl. *M. de Crinis*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1917, Bd. 99, S. 191.

[2] *G. Gärtner* u. *Beck*, Wiener klin. Wochenschr. 1893, und *G. Gärtner*, Das österr. Sanitätswesen 1911, Nr. 35/36.

[3] *Ott*, *Virchows* Arch. 1883, Bd. 93, S. 114.

[4] Über die lebensrettende Wirkung der NaCl-Infusion vgl. *F. Zachrisson*, Upsala Läk. Ferh. N. F., 1900, Bd. 5, S. 179.

[5] *O. Kestner*, Münchn. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38; vgl. auch *Krabbel*, Zeitschr. f. Chir. 1918, S. 305.

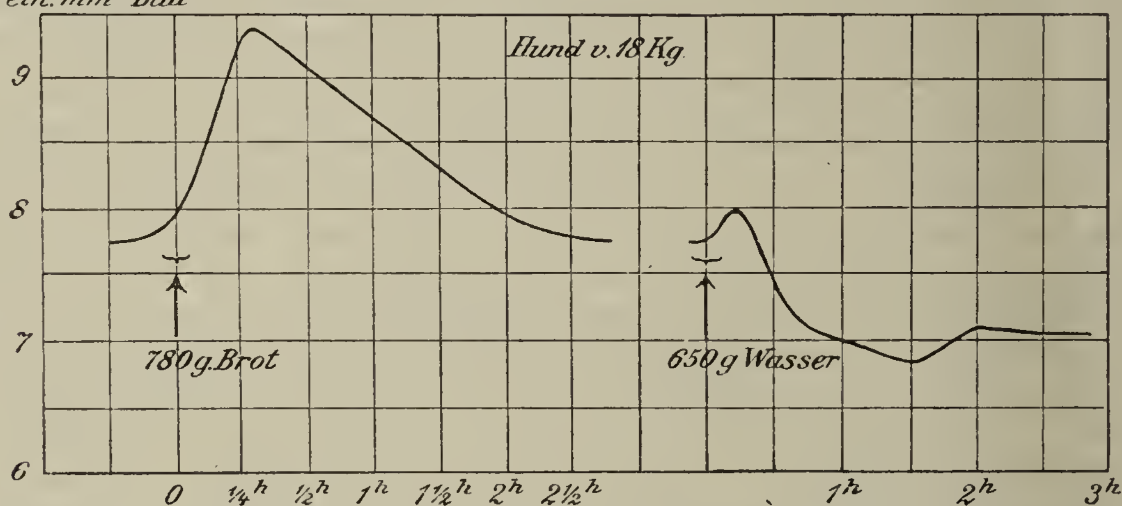
[6] *W. M. Bayliss*, Med. Research Comm. Rep. I, London 1919.

Eisen. War der Gebrauch des Eisens bei Schwächezuständen, Anämie und Chlorose ursprünglich ein roh empirischer oder auf mystische Vorstellungen begründeter, so gewann er eine wissenschaftliche Grundlage durch die Entdeckung *Menghinis* (1746), daß sich Eisen als charakteristischer Bestandteil im Blute finde, u. zw. „in sola sanguinis parte globulari" sowie daß sich der Eisengehalt im Blute nach Darreichung eisenhaltiger Nahrung vermehre. Diese durch zahlreiche andere Autoren bestätigten Angaben erhielten ihre Ergänzung durch *Födisch* (1832), der die Menge des Eisens im Blute chlorotischer Personen erheblich vermindert fand, und endlich durch *Andral, Gavaret* u. *Delafond* (1842), die eine Vermehrung der Erythrocytenzahl nach Eisenmedikation feststellten.

Solche Messungen sind dann später mit verfeinerten Methoden wiederholt ausgeführt worden und haben zu den gleichen Resultaten geführt.

Ältere Theorie der Eisenwirkung. So schien eine wissenschaftlich begründete und einleuchtende Theorie der Eisenwirkung gewonnen: das eingegebene Eisen

Fig. 71.



Kurven der Blutkörperchenzahl in 1 mm³ bei Flüssigkeitszufuhr und Bluteindickung. (Nach Buntzen.)

wird für die Hämoglobinbildung verwertet. Indes erhoben sich bald schwerwiegende Bedenken gegen diese Anschauung, u. zw. nach zwei Richtungen:

Einwände gegen sie: Erstlich wurde von nicht wenigen Klinikern der Nutzen des Eisens bei der Chlorosebehandlung überhaupt in Zweifel gezogen und auch die nach dem Gebrauche von Eisen unter Ausschluß anderer therapeutischer Maßnahmen wiederholt konstatierte Zunahme des Eisens, des Hämoglobins oder der Erythrocytenzahl im Blute als eine möglicherweise nur scheinbare aufgefaßt. In der Tat hatte man

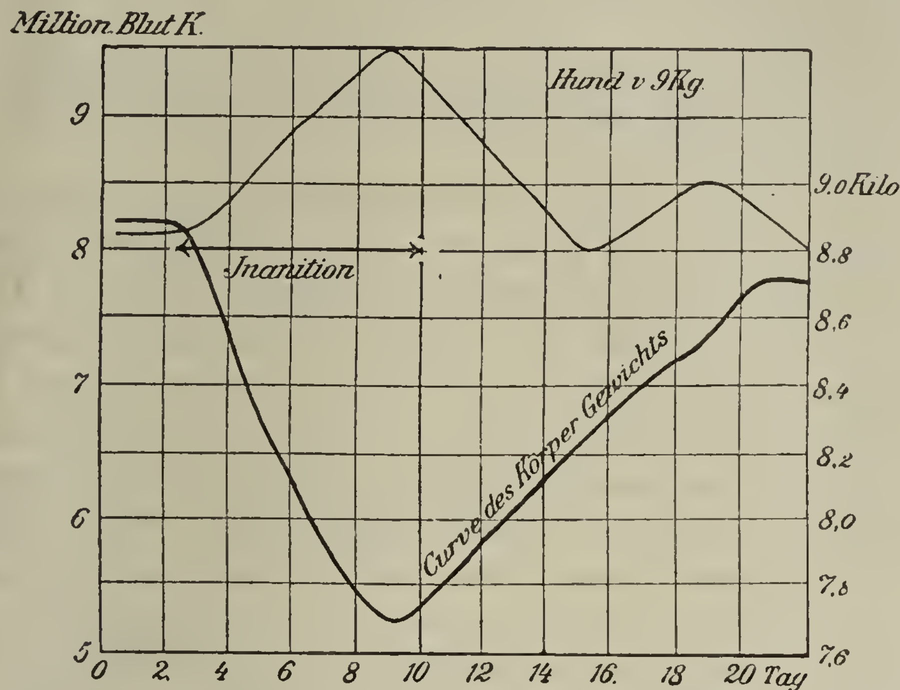
daß die Zunahme der Blutkörperchen nur eine relative sei immer nur den Gehalt an Eisen, Hämoglobin oder Blutkörperchen in der Volumeinheit Blut bestimmt, seine Zunahme konnte mithin als eine nur relative angesehen, d. h. durch Konzentrationsänderung des Blutes erklärt werden.

Und wirklich kommen hochgradige Konzentrationsschwankungen des Blutes vor, sowohl durch Wasserabgabe an die Gewebe, insbesondere

wie bei Konzentrationsschwankungen d. Blutes. die Drüsen, wie durch tonische Verengerung der Gefäße. Den Einfluß der Verdauung trockener Nahrung, d. h. des Ergusses von Darmsaft in den Darm, auf die Blutkonzentration zeigen u. a. die Versuche von

Buntzen[1] an Hunden (Fig. 71). Die Zahl der roten Blutkörperchen steigt danach bei Brotfütterung vorübergehend um 10—20%; aber auch bei langdauerndem Hungerzustand erhebt sich die relative Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich, da das Blut dabei von seinem Plasma viel mehr verliert als von seinen Zellen (Fig. 72). Das letztere ward auch am Menschen bestätigt (*Andreesen*[2]).

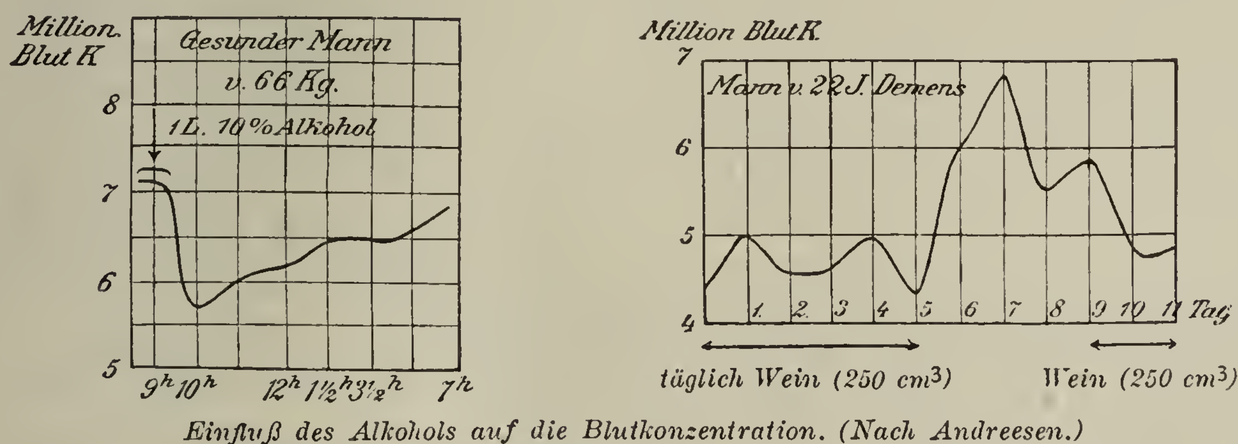
Fig. 72.



Kurven der Blutkörperchenzahl in 1 mm³ und des Körpergewichts. Einfluß des Hungers auf die Blutkonzentration. (Nach Buntzen.)

Ebenso stark ist der Einfluß der wechselnden Gefäßspannung: wächst sie, so entweicht Flüssigkeit aus dem Blute in die Gewebe; die relative Blutkörperchenzahl steigt. Umgekehrt sinkt sie bei abnehmender Spannung. Der arterielle Tonus kann aber durch Einflüsse verschiedener Art auf die Gefäßnervencentren verändert, z. B. durch

Fig. 73.



Einfluß des Alkohols auf die Blutkonzentration. (Nach Andreesen.)

Alkohol vermindert (vgl. Fig. 73), durch Kälteeinwirkung, kalte Bäder gesteigert werden (*Tönnissen*[3]).

Übrigens wird nicht jede Steigerung der arteriellen Gefäßspannung zum Austritt von Plasma durch die Capillarwand führen: ist sie die Folge einer Contraction der kleineren und kleinsten

---

[1] *Buntzen,* Om Ernäringen og Blodtabets etc. Kjöbenhavn 1879.
[2] *Andreesen,* Diss. Dorpat 1883.
[3] *Tönnissen,* Diss. Erlangen 1881.

Arterien (wie z. B. bei der Erstickung, vielleicht auch bei der Strychninvergiftung), so werden die stromabwärts liegenden Capillaren wenig Blut und unter geringem Druck erhalten, mithin keine Plasmaflüssigkeit ins Gewebe abpressen; betrifft aber die krampfhafte Contraction vorwiegend die periphersten Capillaren oder einen Teil von ihnen (Adrenalin intravenös), so wird das arterielle Blut in den stromauf gelegenen, nicht oder weniger kontrahierten Capillaren und kleinsten Arteriolen sich unter hohem Druck stauen und hier Plasmaflüssigkeit auspressen.

Entscheidend ist dabei das Verhalten der Lebergefäße: bei Herbivoren werden sie durch Adrenalin nicht verengt[1]; und da bewirkt Adrenalin auch keine Polycythämie (*P. D. Lamson*)[4].

Ebenso wird Plasma reichlich abgepreßt bei künstlicher Plethora (Blutinfusion) ohne alle Gefäßcontraction: bei Tieren, denen *Magnus*[2] 20—50% ihres Blutvolums artgleichen Blutes injiziert hatte, wurden schon in 3—5 Minuten 20—40% der infundierten Flüssigkeitsmenge in die Gewebe abgepreßt und das Blut entsprechend konzentriert.

Außer vom Blutdruck, d. h. von der Druckdifferenz innerhalb und außerhalb der kleinsten Blutgefäße hängt der Austritt von Plasma aus ihnen auch von ihrer Wanddichtigkeit ab[3]. Für letztere scheint unter anderen Faktoren auch der Gehalt an Nebennierensekret bestimmend zu sein: nach der Exstirpation der Nebennieren werden die Gefäße allem Anschein nach durchlässiger, und es tritt das Plasma leichter hindurch, das Blut wird konzentrierter; werden umgekehrt durch die anhaltende Wirkung des wenig giftigen und den Blutdruck nur vorübergehend stark steigernden Rechts-Adrenalin, das in die Blutbahn injiziert worden, die Gefäßwände verdichtet, so zeigt sich das Blut bei unvermindertem Lymphzufluß und erschwertem Plasmaaustritt verdünnt.

Für die Schwankungen des Blutkörpergehaltes im Blut könnte man versucht sein, statt eines Plasmaaus- oder -eintrittes durch die Wände der kleinsten Gefäße eine je nach Bedarf sich einstellende Hin- und Herwanderung von konzentrierten Blutreserven — etwa aus dem weiten mesenterialen Venengebiet — anzunehmen, so daß jene Schwankungen sich nur durch veränderte Verteilung verschieden blutkörperreichen Blutes erklären würden. Für die Existenz derartiger „Blutkörperreserven" hat sich aber kein Anhaltspunkt ergeben, die Blutkonzentration ist in allen Venen- und Arteriengebieten nahezu gleich[4].

Indes sind die Schwankungen, soweit sie von Nahrungszufuhr, Wasserabgabe u. dgl. abhängen, vorübergehend und können zur Erklärung jener bei erfolgreicher Chlorosebehandlung dauernd erhöhten Blutkörperchenzahl nicht herangezogen werden.

Eine Reihe ganz anderer Einwände ist der Physiologie und Toxikologie des Eisens entnommen worden:

Eisen in Nahrungsmitteln.

In allen Nahrungsmitteln, pflanzlichen wie tierischen, findet sich Eisen in sicher assimilierbarer Form und in ausreichenden Mengen, um den steigenden Eisenbedarf des wachsenden Organismus sowie die

[1] *H. Mautner* u. *E. Pick,* Münchn. med Wochenschr. 1915. Nr. 34.

[2] *Magnus,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 210.

[3] Vgl. auch „Entzündung", Wirkung der Kalksalze etc., S. 482.

[4] *Heß,* D. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79. S. 128; *Erb,* ibid. 1907. Bd. 88, S. 36; *Donath,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 1; *E. Nagy,* Bioch. Zeitschr. 1918. Bd. 89. Nach *P. D. Lamson* (Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1915, Bd. 7). bewahrt die Leber einen Vorrat von roten Blutkörpern, von dem sie auf Adrenalinreiz an das Blut abgibt.

Eisenmengen, die vom ausgewachsenen als abgenutzt täglich im Kot und Harn ausgeschieden werden, zu decken. Es ist in den Nahrungsmitteln nicht in Form von Salzen, in denen es durch Reagenzien unmittelbar nachweisbar wäre, sondern vielmehr in organischer Form, wahrscheinlich als nucleoalbuminartige Verbindung enthalten. In dieser Form wird das Eisen ohne allen Zweifel resorbiert und dient dem Organismus zum Aufbau und zur Erhaltung seiner eisenhaltigen Organbestandteile, insbesondere des Hämoglobins. Mit Ausnahme von Milch, Reis, Weißbrot und manchen Früchten enthalten die Nahrungsmittel solche Eisenmengen, daß sie bei gewöhnlicher gemischter Kost für den Bedarf genügen.

Eisenbilanz bei Zufuhr von Eisensalzen

Wozu also statt reichlicher und eisenreicher Ernährung (Fleisch, Eier, Gemüse) die medizinale Zufuhr von Eisenpräparaten, von denen es von vornherein nicht einmal feststeht, ob und wieviel von ihnen resorbiert und assimiliert wird! In der Tat mußte die Resorption von Eisensalzen sehr fraglich erscheinen: im Harn des Menschen werden täglich 1—2 *mg* Eisen ausgeschieden; aber auch nach Zufuhr von Eisensalzen in den Magen erscheint nicht mehr Eisen als diese 1—2 *mg* im Harn, während sonst von fast allen durch Resorption in den Kreislauf gelangten Stoffen mindestens ein Teil im Harn ausgeschieden wird (*Gottlieb*[1]). Dagegen findet sich fast genau die ganze eingegebene Eisenmenge in den Faeces wieder (*Kletzinski, Hamburger, Marfori*[2]).

erklärt sich durch ihre Ausscheidung in den Darm.

Dies war nun freilich kein stichhaltiges Argument gegen die Möglichkeit der Resorption von Eisenverbindungen, denn aus den genauen Analysen von *Wild*, der die einzelnen Darmabschnitte seiner Versuchstiere auf ihren Eiseninhalt untersuchte, geht hervor, daß das aus der Nahrung resorbierte Eisen in den unteren Darmabschnitten wieder ausgeschieden wird; ja, auch subcutan injizierte Eisensalze werden nicht durch den Harn, sondern durch den Darm entleert[1]. Da die Galle immer nur Spuren von Eisen enthält[3], so müssen die Darmdrüsen die Ausscheidung des Eisens vermitteln. Es war also nicht auszuschließen, daß auch eingegebene Eisensalze im oberen Darmabschnitt resorbiert, im unteren ausgeschieden werden, nachdem sie im Körper circuliert haben.

Ungiftigkeit der Eisensalze vom Magen aus

Es ist aber auch eingewendet worden, daß — wenn von ätzenden Präparaten abgesehen wird — weder akute noch chronische Eisenvergiftungen bekannt sind, obschon subcutan oder intravenös beigebrachte Eisensalze sich ähnlich dem Arsenik als sehr giftig erwiesen haben (*Meyer* u. *Williams*[4]).

So hat man denn folgenden Schluß gezogen[5]: da die Nahrungsmittel genug Eisen zur Blutbildung enthalten, die medizinalen Eisenpräparate aber wahrscheinlich gar nicht resorbiert, mithin also auch nicht verwertet werden können, so ist die günstige Wirkung der letzteren, wenn überhaupt vorhanden, durch örtliche Wirkung im Darmrohr zu erklären, insbesondere dadurch, daß sie das resorbierbare organische Eisen der Nahrungsstoffe vor der Zersetzung (Denatu-

[1] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26, und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1891, Bd. 15.
[2] *Kletzinski*, Z. Ges. d. Ärzte. Wien 1854, Bd. 10, S. 2; *Hamburger*, Z. f. physiol. Chem. 1878, Bd. 2, und 1880, Bd. 4; *Marfori*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29.
[3] *Novi*, Ann. di chim. e di farm. 1890, Bd. 9.
[4] *Meyer* u. *Williams*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 13.
[5] *Kletzinski*, l. c.; *G. v. Bunge*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1885, Bd. 9.

rierung) durch eisenavide Darmprodukte, wie z. B. Schwefelalkalien, schützen.

erklärt sich durch ihre Umwandlung.

Diese Schlüsse haben sich aber sämtlich widerlegen lassen. Die Ungiftigkeit der innerlich gegebenen Eisenmittel zunächst spricht keineswegs gegen ihre Resorption; denn viele Substanzen, z. B. Kalisalze, Curare und andere Stoffe, die intravenös oder subcutan höchst giftig wirken, werden vom Darm in reichlichen Mengen resorbiert, ohne irgend eine Giftwirkung zu entfalten. Der Grund ist in vielen Fällen in der schützenden Wirkung der Leber zu suchen, da sie die von den Darmgefäßen aufgenommenen Stoffe zuerst empfängt, chemisch entgiftet oder auch dauernd oder zeitweise zurückhält[1], so daß die Ausscheidung der Gifte durch Niere und Darm mit der Aufnahme ins Blut Schritt halten kann und die zur Vergiftung erforderliche Konzentration im Blute nicht zu stande kommen läßt. Dies gilt auch für die Eisensalze.

Beweise der Resorption anorganischer Eisensalze

Zudem ist aber direkt nachgewiesen worden, daß anorganische Eisensalze auch ohne Schädigung der Darmschleimhaut resorbiert werden, u. zw. hauptsächlich im Dünndarm. Dies ließ sich feststellen sowohl durch mikroskopische Untersuchung der Darmschleimhaut (*Mac Callum, Quincke, Gaule*[2]) als auch durch den chemischen Nachweis von Eisen in der Lymphe des Ductus thoracicus drei Viertelstunden nach Eingießung einer 0·06 %igen Eisenchloridlösung in den Magen (*Gaule*), wie endlich durch genaue quantitative Vergleichung eingeführter und durch Niere und Darm ausgeführter Eisenmengen an Tieren und Menschen (*Hofmann*[3]).

und ihrer Verwertung zur Hämoglobinbildung.

Schließlich hat *Kunkel*[4] gezeigt, daß Eisensalze von Tieren nicht nur resorbiert, sondern auch sicher im Körper nach Bedarf zurückgehalten und zur Bildung von Hämoglobin verwertet werden. *Kunkel* entzog zwei gleichen Hündchen wiederholt Blut und machte sie dadurch anämisch und eisenarm. Zugleich fütterte er beide Tiere nur mit Milch, d. h. einer sehr eisenarmen Nahrung, setzte aber bei einem der Hunde täglich etwa 6 *mg* Eisen als Liqu. ferri albumin. hinzu. Nach sechswöchiger Behandlung zeigte sich das eine der Tiere sehr anämisch und sein Blut enthielt nur 0·019 % Fe_2O_3, die ganze Leber 0·004 *g* Fe_2O_3; das andere, mit Eisen gefütterte, war normal kräftig, sein Blut enthielt 0·035 %, die Leber 0·032 *g* Fe_2O_3.

Diese Resultate sind von *Cloëtta*[5] an 9 jungen Hündchen, die gleich nach Ablauf der Säuglingsperiode dem Versuch unterworfen wurden, bestätigt worden. Alle Tiere erhielten als Nahrung nur Milch, 6 von ihnen dazu täglich 35 *mg* Eisen in Form von milchsaurem Eisen oder von Ferratin, einer Eiseneiweißverbindung. In verschiedenen Zeitabständen ward der Hämoglobingehalt des Blutes untersucht. Die folgende Tabelle gibt die Resultate:

---

[1] Vgl. *Rothberger* u. *Winterberg,* Arch. intern. de Pharmacodynamie 1905, daselbst auch Literatur.

[2] *Mac Callum,* Journ. of Phys. 1894, Bd. 16; *Quincke,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37; *Gaule,* D. med. Wochenschr. 1896, Bd. 22, Nr. 19 u. 24.

[3] *Hofmann, Virchows* Arch. 1898, Bd. 151; *Rabe,* Unters. d. Eisenresorption an Hunden mit Darmfisteln, Münchner med. Wochenschr. 1912, Bd. 59, S. 2809.

[4] *Kunkel, Pflügers* Arch. 1895, Bd. 61.

[5] *Cloëtta,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38.

Hämoglobingehalt wachsender Hündchen bei Milchnahrung.

Hämoglobin im Blut in Prozenten des Normalgehaltes	Gruppe I ausschließl. Milch 3 Hündchen			Grupe II Milch + Ferr. lacticum 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferr. lacticum			Gruppe III Milch + Ferratin 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferratin		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
nach 4 Wochen	78	81	51	95	97	94	96	94	94
„ 7 „	66	67	31	92	95	93	95	93	91
„ 9 „	45	40	28	87	94	95	98	94	90
„ 12 „	35	—	24	—	99	94	99	—	93

Bei Fe-armer Kost sind alle Eisenpräparate gleichwertig,

Kunkels Resultate haben eine sehr gründliche Bestätigung erfahren durch Untersuchungen von *Abderhalden*[1], die er in *Bunges* Laboratorium ausgeführt hat. In einer großen Reihe von Parallelversuchen fütterte *Abderhalden* eisenarme junge Tiere (Hündchen nach Beendigung der Lactationsperiode und junge Meerschweinchen) mit normaler oder mit eisenarmer Nahrung und beides wiederum mit oder ohne Zusatz von Eisen, u. zw. entweder von Eisensalzen oder von organisch gebundenem Eisen (Hämatin u. dgl.). Es ergab sich, daß sämtliche Eisenpräparate, die der sonst eisenarmen Nahrung zugesetzt waren, resorbiert und für die Hämoglobinbildung verwertet, assimiliert wurden. Beim Zusatz der Eisenpräparate zu normaler, eisenhaltiger Kost aber zeigte sich ein sehr bemerkenswerter und wesentlicher Unterschied: während die organischen Hämatin- und Hämoglobinpräparate gar keinen erkennbaren Einfluß zeigten, steigerte die Zugabe von Eisensalzen in erheblichem Grade sowohl die Hämoglobinbildung als auch die Gewichtszunahme der Tiere; beides indes nur eine gewisse Zeit lang, nach welcher dann, wie es scheint, Gewöhnung eintrat.

bei Fe-haltiger Nahrung die anorganischen wirksamer.

Einwirkung auf die blutbildenden Organe.

Durch diese im wesentlichen auch noch weiter bestätigten (*Tartakowsky*[2]) Versuche ist es nun als bewiesen anzusehen, daß die Eisensalze, ganz abgesehen von ihrer Eigenschaft als verwertbares Baumaterial für das Hämoglobin, eine specifische Wirkung auf die blutbildenden Organe (Knochenmark) und wahrscheinlich auch auf die Wachstums- und Stoffwechselvorgänge in anderen Geweben besitzen; letzteres scheint auch ebenso aus den Beobachtungen *Rombergs*[3] hervorzugehen, die einen abnorm hohen Wassergehalt der

[1] *Abderhalden,* Ztschr. f. Biol. 1900, Bd. 39.
[2] *Tartakowsky, Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101, 102.
[3] *Romberg,* Berl. klin. Wochenschr. 1897.

Gewebe bei Chlorose und den Rückgang dieser Ernährungsstörung unter der Wirkung des Eisens wahrscheinlich machen.

In Übereinstimmung endlich mit dieser Annahme einer Anregung der blutkörperbildenden Organe durch Eisensalze stehen auch die histologischen Befunde am Knochenmark. *Fr. Müller*[1] fand, daß an anämisch gemachten Tieren bei Zufuhr von Eisensalzen in der sonst eisenarmen Nahrung das Knochenmark erheblich mehr kernhaltige rote Blutkörperchen enthält als das der ohne Eisenzufuhr ernährten Kontrolltiere.

Eisenwirkung bei Chlorose.

Danach werden wir annehmen müssen, daß es sich bei der Eisenwirkung in der Chlorose um zweierlei Momente handelt: erstlich um die Verwendung des zugeführten Eisens als Material zum Aufbau des Hämoglobins und zur Bildung von eisenreichen organischen Reservestoffen in der Leber, Milz und anderen Organen; und zweitens um eine specifisch anregende Wirkung der Eisensalze auf die hämoglobinbildenden Zellen, wie es schon *Trousseau*[2] gelehrt hat, und wie es von *Harnack*[3] und neuerdings wieder von *Noorden*[4] als wahrscheinlich hingestellt worden ist. Diese letztere specifische, therapeutisch gewiß bedeutungsvolle Wirkung kommt aber den schwer zersetzlichen Hämoglobinderivaten kaum oder gar nicht zu, vielmehr scheinen sie nicht anders als jede andere natürliche eisenreiche Nahrung verwertet zu werden.

Wenn hiermit dem Eisen ein die Wachstums- und Stoffwechselprozesse anregender oder sogar bedingender Einfluß zugeschrieben wird, so bezeichnet dies nur einen besonderen Fall seiner ganz allgemeinen Bedeutung für alle Lebensvorgänge: nicht nur bei niederen Tieren (Crustaceen etc.) findet es sich als nie fehlender, integrierender Bestandteil (als „Ferrin" nach *Dastre*), sondern auch die Pilze[5] und die höheren Pflanzen (Bildung des eisenfreien Chlorophylls!) bedürfen seiner notwendig zu ihrer Vegetation.

Da sich somit aus dem exakten Experiment in Übereinstimmung mit der praktischen Erfahrung ergeben hat, daß der Wirkungswert der Eisensalze ein wesentlich — zum mindesten quantitativ — verschiedener ist von dem des Nahrungseisens, so ist damit eine rationelle Grundlage für ihre Anwendung bei der Chlorose auch neben sonst eisenreicher Kost gewonnen.

Einer Hypothese *Heubners*[6] zufolge mangelt dem Chlorotischen die genügende Fähigkeit, das meist dreiwertige Eisen der Nahrung zu dem zweiwertigen des Blutfarbstoffs zu reduzieren; danach würden zur Therapie der Chlorose nur Ferroverbindungen, wie z. B. in den *Blaud*schen Pillen, in den Eisenwässern etc. mit Erfolg zu verwenden sein.

Bedeutung der Eisensalze für den Eisenersatz.

Übrigens ist die gewöhnliche Kost des Menschen keineswegs sehr eisenreich. *Stockman*[7] fand in einer größeren Reihe von Untersuchungen, daß die täglich bei normaler Ernährung zugeführte Eisen-

---

[1] *Fr. Müller, Virchows* Arch. 1901, Bd. 164.
[2] *Trousseau,* Clinique médic. Paris 1868, Bd. 3, S. 515.
[3] *Harnack,* Lehrbuch. 1883, S. 459.
[4] *v. Noorden,* Berl. klin. Wochenschr. 1895.
[5] Vgl. *Molisch,* Ber. Wien. Akad. Wiss. 1894, Bd. 103.
[6] Therap. Monatsh. 1912, Bd. 26, S. 44.
[7] *Stockman,* Journ. of Phys. XVIII. 1895, S. 484.

menge 8—11 *mg*, bei mangelhafter Ernährung, schlechtem Appetit aber 6—8, mitunter sogar weniger als 4 *mg* beträgt; die Menge des täglich in Kot und Urin ausgeschiedenen (abgenutzten) Eisens fand *Stockman* in vier genau untersuchten Fällen den angeführten Mengen annähernd entsprechend. Im Hungerzustand werden von erwachsenen Menschen im ganzen 8—10 *mg* Eisen täglich ausgeschieden. Der Hungerkünstler *Cetti* schied im Mittel 7 *mg*, ebenso *Breithaupt* 8 *mg* mit den Faeces aus[1].

Danach ist in der normalen Nahrungsmenge zwar genügend Eisen vorhanden, um den physiologischen Bedarf, d. h. den unvermeidlichen Abnutzungsverlust gerade noch zu decken, doch reicht es kaum aus, um einen bestehenden krankhaft entstandenen Eisenmangel zu ersetzen. Die Folgerungen ergeben sich daraus von selbst.

Beurteilung der Eisenpräparate.

Für die Praxis dürfen wir nach dem Gesagten schließen, daß alle Eisenpräparate — mit Ausnahme der Hämoglobinderivate, die sich nur wie eisenreiche Nahrung zu verhalten scheinen — einander prinzipiell gleichwertig sind. Auch klinisch ist diese theoretische Folgerung in besonders daraufhin angestellten Versuchen bestätigt worden[2].

Ihre örtlichen Wirkungen im Magen.

Nach ihren örtlichen Wirkungen auf den Magen und Darm sowie in der Schnelligkeit und Ausgiebigkeit ihrer Resorption zeigen die verschiedenen Präparate aber nicht unerhebliche Unterschiede. Alle einfachen, sauer reagierenden Eisensalze üben auf Schleimhäute einen von ihrer Menge und Konzentration abhängigen adstringierenden oder ätzenden Einfluß aus, der sich bei sehr empfindlichen Magen in Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, namentlich Verstopfung äußern kann. Dahin gehören u. a. das Ferrum hydrog. reductum, metallisches Eisen (0·05—0·1 *g*, 2—3mal tägl.), das durch die Magensäure zu Chlorid gelöst wird und als solches zur Wirkung kommt; ferner das Ferrum oxydat. saccharatum solubile (2·8 % Fe, Gaben 1·5—3·0 *g*) und das Ferrum carbonicum saccharatum (10 % Fe, Gaben 0·5—1·0 *g*), das Ferrum lacticum (Gaben 0·1—0·5 *g*), citricum und pomatum. Bei der Dosierung ist der Eisengehalt der Präparate in Betracht zu ziehen. Durch Zusatz von Alkali wird die saure Reaktion und damit die adstringierende Wirkung der Eisensalze abgeschwächt oder beseitigt, und darauf beruht es, daß die *Blaud*schen Pillen, Pilulae Ferri carbonici (Eisenvitriol mit Kaliumcarbonat) und ähnliche Mischungen im allgemeinen gut vertragen werden; das gleiche gilt von den eisenhaltigen Mineralwässern, die neben kohlensaurem Eisenoxydul meistens Erdalkalicarbonate enthalten, übrigens aber schon wegen ihrer geringen Konzentration nur schwache örtliche Wirkung haben. Noch weniger sind Störungen der Magen- und Darmverdauung von Präparaten zu befürchten, in denen das Eisen in kolloider Form wie das kolloidale Eisenhydroxyd in dem Liquor ferri oxyd. dialys. (3·5 % Fe, Gaben 0·5—1·5 *g*) oder an Albuminate mehr oder weniger fest gebunden vorkommt und nur langsam als Eisenion abgespalten wird. Dahin sind zu rechnen z. B. der Liquor ferri albuminati oder peptonati (0·4 % Fe). Noch fester

[1] *Virchows* Arch. 1893, Bd. 131, Suppl.
[2] Vgl. *Romberg*, Berl. klin. W. 1897, Nr. 25.

scheint das Eisen gebunden zu sein in dem Ferratin (Eisenalbuminsäureverbindung 6% Fe), dem Carniferrin (phosphorfleischsaures Eisen 30% Fe) und dem Triferrin (paranucleinsaures Eisen 22% Fe). Von den verschiedenen hämatinhaltigen Präparaten des Handels ist nach den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen, wie schon gesagt, eine specifische Eisenionenwirkung nicht zu erwarten; dazu stimmt es, daß aus dem Hämatin weder durch Säuren noch durch Alkalien oder sonstige Reagenzien Eisen abgespalten wird.

Als sicheres Reagens zur Erkennung ionisierbaren Eisens, zum Unterschied von dem an Kohlenstoff organisch festgebundenen, ist nach *A. B. Mac Callum*[1] das Hämatoxylin zu verwenden, das durch Spuren von Eisensalz dunkelviolett gefärbt wird.

Dem Eisenchlorid kommt neben der adstringierenden eine stark blutkoagulierende Wirkung zu, die oft therapeutische Anwendung findet; ebenso ist es als oberflächlich wirkendes Ätz- und Desinfektionsmittel mit Nutzen bei Rachendiphtherie gebraucht worden.

Giftwirkungen der Eisensalze. Eigentliche Giftwirkungen des Eisens können auftreten, wenn Eisensalze mit Umgehung des Darmkanals, d. h. durch subcutane oder intravenöse Injektion in den Organismus gelangen. Kaninchen, Katzen, Hunde werden so durch 30 bis 60 *mg* Fe pro 1 *kg* unter Lähmungserscheinungen getötet; ist die Menge des auf einmal injizierten Eisens so groß, daß es im Blut nicht vollständig in kolloide Albuminatverbindungen übergeführt werden kann, so tritt das freie Eisensalz durch die Nieren aus, wobei die Nierenepithelien geschädigt werden; bei subcutaner Injektion der für den therapeutischen Zweck ausreichenden und gebräuchlichen Gaben beim Menschen kommt diese Gefahr aber nicht in Betracht, wie die erfolgreichen Versuche von *Quincke, Lépine*[2] ergeben haben.

Mangan. Über therapeutische Wirkungen des dem Eisen nahestehenden Mangans ist nichts Sicheres bekannt.

Allerdings hat schon *Hannon* behauptet, gewisse Fälle von Chlorose mit Mangan, andere wiederum mit Blei- und Kupfermitteln und wieder andere mit Wismutsubnitrat geheilt zu haben[3], und neuerdings liegen ähnliche Angaben von *Cervello*[4] vor. Nach Untersuchungen von *Bertrand*[5] ist Mangan als normaler und mithin vermutlich als notwendiger Bestandteil aller tierischen Organismen anzusehen.

Als organischer Baustoff zur Synthese des Hämoglobins und mithin förderlich für die Neubildung roter Blutkörperchen ist nach *E. Bürgi* das Chlorophyll zu betrachten[6].

Arsen. Dagegen scheint es festzustehen, daß ein ähnlicher Einfluß auf die Blutbildung wie dem Eisen tatsächlich auch der arsenigen Säure As_2O_3 zukommt. Abgesehen von den entsprechenden klinischen Angaben[7] scheinen dafür auch die experimentellen Befunde von *Bettmann* und von *Stockman* (beide 1898) am Knochenmark der mit Arsenik behandelten Tiere zu sprechen[8]. Nach *Gunn*[9] werden die

[1] *A. B. Mac Callum*, Journ. of Phys. 1897.
[2] *Lépine*, Sem. méd. 1897, Bd. 17, S. 25.
[3] Daraufhin hat *Hannon* zuerst die S. 497 angeführte Theorie der Eisenwirkung bei Chlorose begründet.
[4] *Cervello* e *Barabini*, Sul potere ematogeno dei metalli pesanti. Palermo 1894.
[5] *Bertrand* u. *Medigreceanu*, C. r. Acad. Sc. 1912, Bd. 155, S. 82.
[6] *E. Bürgi*, Therap. Monatshefte 1918.
[7] Nach *Zwetkoff* (Z. f. exp. Path. u. Ther. 1911, Bd. 9, S. 393) soll allerdings Arsen bei Chlorose für sich allein nicht wirksam sein, wohl aber in Verbindung mit Eisen.
[8] Vgl. *Stockman* u. *Greig*, Journ. of Physiol. 1898, Bd. 23, S. 376.
[9] *Gunn*, Brit. med. Journ. 1908, Juli; *Gunn* u. *Feltham*, ibid. 1911, Jan.; *Stockman* u. *Charteris*, Journ. of Path. and Bact. 1903, Bd. 8, S. 443.

roten Blutkörper durch Aufnahme von Arsenik widerstandsfähiger gegen hämolytische Agenzien (Wasser, Saponin, Glykocholat). Außer dieser hier verwertbaren Beobachtung läßt sich eine wissenschaftliche Begründung der Anwendung des Arseniks bei der perniziösen Anämie[1] sowie bei der Leukämie und der Pseudoleukämie einstweilen nicht geben. Über Arsenpräparate und natürliche Arsenwässer vgl. S. 467.

Wirkung des ***Höhenklimas*** *auf das Blut.*

Eine anregende Wirkung wie Eisen und Arsenik hat auf die Bildung der roten Blutkörperchen auch die Einschränkung der Sauerstoffversorgung der blutbildenden Organe. Bekannt ist die lebhaft gesteigerte Funktion des Knochenmarks und rasche Regeneration nach Blutverlusten, und man hat sogar bei der Bleichsucht selbst von Aderlässen Gebrauch gemacht, um das anscheinend träge Knochenmark durch Anämie zu stärkerer Produktion anzuregen. In viel schonenderer Weise gelingt dies aber durch Beschränkung der Sauerstoffzufuhr in der Atemluft.

Paul Bert hatte schon 1877[2] die Vermutung ausgesprochen, daß sich bei Menschen und Tieren in großen Höhen die Blutkörperzahl und Hämoglobinmenge vermehren müsse, um eine genügende Sauerstoffaufnahme aus der verdünnten und mithin absolut sauerstoffärmeren Luft zu ermöglichen. Seine Vermutung fand sich vollauf bestätigt, namentlich durch *Viault,* der 1890 an sich selbst und seinem Begleiter nach dreiwöchigem Aufenthalt in einem peruanischen Minenort in einer Höhe von über 4000 *m* die Zahl der roten Blutkörper von anfänglich 5 auf $7^1/_2$—8 Millionen im Kubikmillimeter steigen sah. Analoge Beobachtungen sind dann später in großer Zahl an Menschen und Tieren gemacht worden, insbesondere von *Egger, Miescher* und seinen Schülern[3]. Wir geben auf der folgenden Seite einige aus *Eggers* Versuchen stammende Kurven über die Blutkörperchenzahlen in der Ebene und auf Bergeshöhen (Fig. 74).

Zunahme der Erythrocyten im Kubikmillimeter Blut

Die weitere Analyse hat ergeben, daß dabei das ursächliche Moment die Verminderung der Sauerstoffspannung in der Atemluft ist. Denn die gleiche Steigerung des relativen Blutkörperchengehaltes läßt sich erzielen, wenn man Tiere längere Zeit verdünnte (*Schaumann* und *Rosenquist*[4]) oder sauerstoffarme Luft atmen läßt (*Sellier*[5]).

bei Verminderung der O_2-Spannung.

Strittig blieb aber zunächst die Frage, ob diese Vermehrung der Blutkörperchen nur eine relative oder eine absolute ist, d. h. ob das Blut nur durch Verminderung des Blutplasmas reicher an Blutkörperchen erscheint oder ob bei gleichbleibendem Plasma eine über die Norm gehende Neubildung von Blutkörperchen stattgefunden hat. Dies konnte nur durch Bestimmung des Gesamthämoglobins mehrerer gleichartiger, aber bei verschiedener Sauerstoffspannung gehaltener Tiere in Beziehung zu ihrem Körpergewicht festgestellt werden.

[1] Die perniziöse Anämie ist Folge u. a. abnorm gesteigerter Hämolyse, die durch operative Entfernung der hämolytisch mitwirkenden Milz gehemmt und geheilt werden kann: *Eppinger,* Berl. klin. W. 1913, Nr. 33 u. 34. Über die Bedeutung der Milz für Bildung und Zerstörung der roten Blutkörper vgl. auch *Asher,* Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 55, S. 13.

[2] *Paul Bert,* Sur la Pression barométrique.

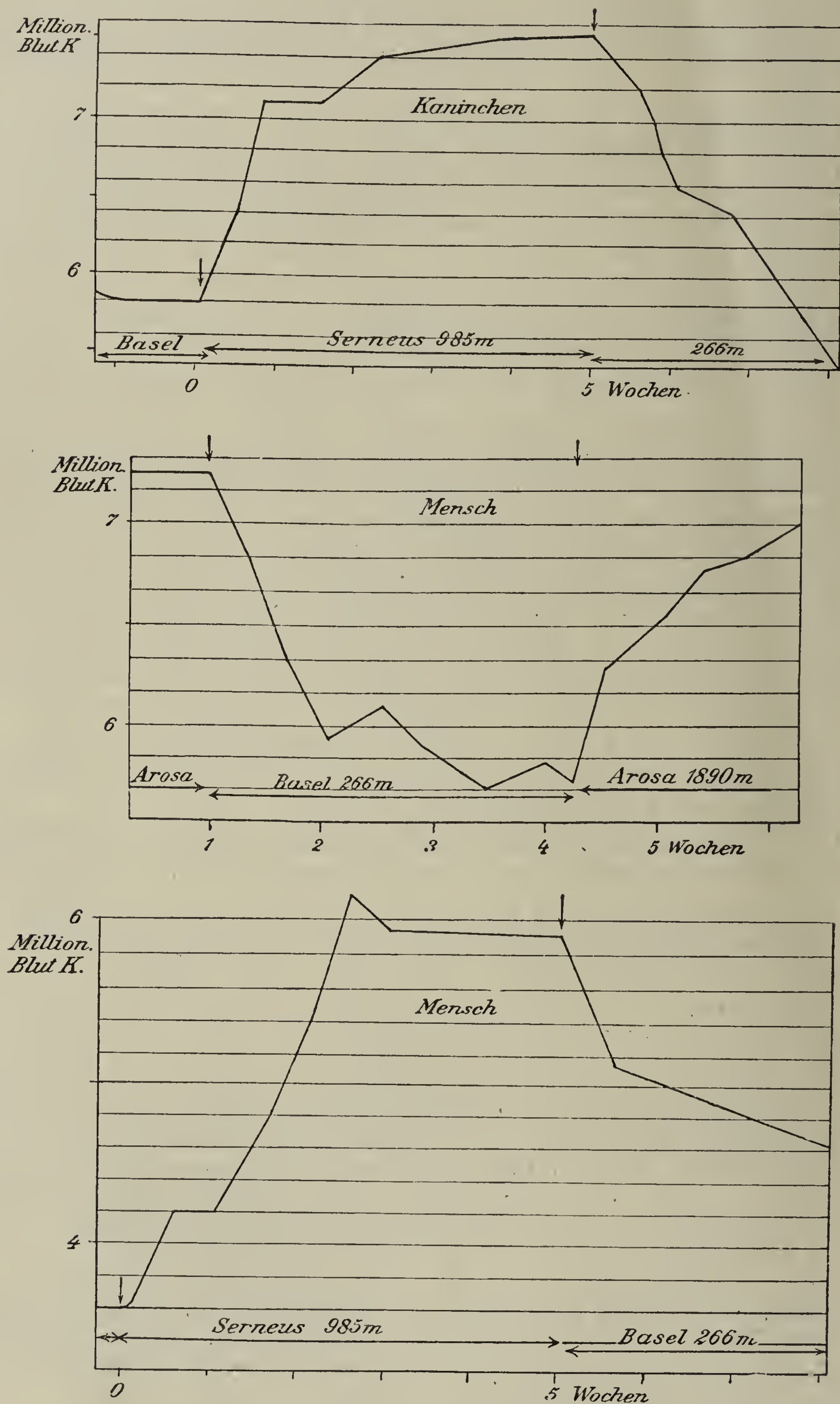
[3] *Egger, Miescher* und seine Schüler, Korr. f. schweiz. Ärzte 1893, Nr. 24.

[4] *Schaumann* u. *Rosenquist,* Z. f. klin. Med. 1898, Bd. 35.

[5] *Sellier,* Thèse, Bordeaux 1895.

Sie beruht zum Teil auf vermehrter Neubildung, Die Resultate, die in der folgenden Tabelle[1] kurz wiedergegeben sind, beweisen eindeutig die vermehrte Bildung der roten Blutkörperchen.

Fig. 74.



Verhalten der Blutkörperchenzahl in verschiedenen Höhen.

[1] Vgl. Höhenklima etc. von *Zuntz, Loewy, Müller* und *Caspari.* 1906, S. 197. Literatur bei *Jaquet,* Über die physiol. Wirkung d. Höhenklimas. Basel 1904.

Autor	Tiere	Höhe in *m*	Hämogl. pro *kg*	Verdünnte Luft, entspr. einer Höhe von *m*	Hämogl. pro *kg*	Diff. in Proz.
Jaquet u. *Suter*	Kaninchen	280	5·39	1800	6·59	+ 23·0
Jaquet	Kaninchen	280	5·50	1600	6·73	+ 20·0
Abderhalden	Kaninchen	280	7·99	1800	9·32	+ 16·6
Abderhalden	Ratten	280	8·92	1800	10·62	+ 19·0
Zuntz	Hunde	400	10·78	2150	13·00	+ 20·0

Auch ist dies durch die histologische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarks der „Höhentiere", nämlich der Nachweis zahlreicher Normoblasten im Blut und der Bildung roten Knochenmarks bestätigt worden.

Neuerdings ist die Vermehrung der Erythrocyten unter dem Einfluß des Höhenklimas von *Gordon Douglas*[1] in Zweifel gezogen worden, u. zw. auf Grund der Bestimmung der Gesamthämoglobinmenge am Lebenden mittels der CO-Methode[2]. Daß diese aber unzulänglich ist, geht aus den Analysen von *Dreyer* und *Ray*[3] hervor. Neuere, die Vermehrung der Erythrocyten beweisende Beobachtungen an anämischen Menschen hat *C. Stäubli* mitgeteilt[4], desgl. *E. Meyer* u. *R. Seyderhelm* an Fliegern[5]. Tierversuche: *F. Laquer* (Aderlaßanämie) und *H. Weber* (Blutgiftanämie)[6].

Die Vermehrung der Blutkörperchen und des Hämoglobins unter dem Einfluß verminderter Sauerstoffspannung, d. h. eines wenn auch sehr geringen Sauerstoffmangels, ist als eine ungemein empfindliche, kompensatorisch regulierende Reaktion der hämoglobinbildenden Apparate, namentlich des Knochenmarks, zu betrachten.

An anämisierten schilddrüsenlosen Tieren bleibt nach *Mansfelds* Beobachtungen die blutbildende Wirkung verminderter Sauerstoffspannung und auch die gleiche Wirkung des Arseniks, nicht aber die der Eisenpräparate aus. Nach *Mansfeld*[7] ist das durch den Reiz des Sauerstoffmangels oder des Arseniks verstärkt gelieferte Schilddrüsenhormon der unmittelbar wirksame Antrieb für das Knochenmark.

zum Teil auf einer veränderten Verteilung der Blutkörperchen.

Die Neubildung von Blutkörperchen läßt sich aber nicht gleich im Beginn der Wirkung der verdünnten Luft nachweisen, sondern erst nach mehreren Tagen[8], während die Zunahme der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut schon im ersten Anfang bemerklich ist; diese primäre relative Vermehrung ist auf vorübergehende Blutkonzentration in den oberflächlichen Hautgefäßen — wahrscheinlich durch veränderte Blutverteilung — zurückzuführen.

[1] *Gordon Douglas,* Journ. of Physiol. 1910, Bd. 40, S. 471.

[2] *Gréhant* et *Quinquaud,* J. d. l'anat. et Phys. 1882, Bd. 18, S. 564; *Boycott* u. *Douglas,* Journ. Path. and Bacter. 1909, Bd. 13, S. 256.

[3] *Dreyer* u. *Ray,* Phil. Transact. R. Soc. London. 1910, Bd. 201, S. 133, Ser. B.; ferner *Dreyer, Ray* u. *Walker,* Skand. Arch. f. Physiol. 1913, Bd. 28, S. 299.

[4] *Stäubli,* Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderkl. 1913, Bd. 11, 72 ff., daselbst auch die neueste Literatur darüber.

[5] *E. Meyer* u. *Seyderhelm,* Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 41, vgl. auch *F. Laquer* u. *H. Weber,* Zeitschr. f. Biol. 1919, Bd. 70.

[6] Zeitschr. f. Biol. 1919, Bd. 70.

[7] *G. Mansfeld* und Mitarbeiter, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 152, und ebenda 1915, Bd. 161.

[8] Bei Gesunden erst nach Monaten: *O. Cohnheim* u. *Weber,* Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1913, Bd. 110.

Polycythämie. Die Ursachen des der Chlorose ungefähr entgegengesetzten Zustandes der Polycythämie (Erythrocythämie) sind unbekannt; für eine pharmakologische Beeinflussung fehlen die theoretischen und empirischen Anhaltspunkte. Wiederholte Blutentziehungen beheben zeitweilig das Leiden[1].

Beeinflussung der Leukocyten. Eine theoretische Begründung für die pharmakologische Beeinflussung der Leukocyten läßt sich derzeit nicht geben. Ihre Anzahl im Oberflächenblut kann zunächst durch die Blutverteilung verändert werden (*Bohlandt*[2]), eine Vermehrung der Leukocyten im Blut findet bei gesteigertem Übertritt aus den blutbildenden Organen und bei vermehrter Neubildung statt. So entsteht die Leukocytose nach Pilocarpin durch Contraction der glatten Muskelfasern der Milz- und Lymphdrüsen; nach Unterbindung der Milzgefäße bleibt das Pilocarpin ohne Einwirkung auf die Leukocytenzahl (*Harvey*[3]). Auf der Einwirkung auf die lymphoiden Elemente der Darmwand dürfte die Leukocytenvermehrung beruhen, die man bei gesteigerter Tätigkeit und Hyperämie des Darmes als Verdauungsleukocytose sowie nach zahlreichen schleimhautreizenden Stoffen, Bitterstoffen u. dgl. beobachtet hat (*Pohl*[4]). Hyperleukocytose ruft auch — vermutlich durch Reizung der blutbildenden Organe — die Injektion oder Inhalation von Radiumemanation hervor[5].

Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems und seiner pharmakologischen Reaktionen auf die Zusammensetzung der Leukocyten (Eosinophilie, Neutrophilie) im Blute haben *Bertelli, Falta* u. *Schweeger*[6] ausführliche Angaben gemacht.

Chinin. Dem Chinin und der Salicylsäure kommt eine specifische Wirkung auf Leukocyten zu. Ihre Bewegungen werden schon durch sehr verdünnte Lösungen dieser Stoffe gehemmt, durch konzentriertere Lösungen werden sie getötet (*Binz*[7]).

Im übrigen wird die Verteilung der Leukocyten im Blute durch chemotaktische Substanzen beeinflußt und ihre Anzahl durch verschiedene Arzneimittel auf indirektem Wege verändert. So entsteht durch die Einwirkung gewebsreizender Substanzen auf die Haut anfangs Hypo-, später aber Hyperleukocytose (*Winternitz*[8]). Nach *Hamburger* und *de Haan* steigern Kalksalze in specifischer Weise die Beweglichkeit und das phagocytäre Vermögen der Leukocyten[9].

Strahlende Energie. Endlich können die Leukocyten auch im kreisenden Blut zerstört werden; als labile und zum Zerfall geneigte Elemente unterliegen sie der Einwirkung vieler zerstörenden Agenzien (vgl. Stoff-

---

[1] Literatur bei *Hörder*, Med. Klinik 1911, Bd. 5, S. 301.
[2] *Bohlandt*, Zbl. f. inn. Med. 1899.
[3] *Harvey*, Journ. of Phys. 1906, Bd. 35.
[4] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 25.
[5] *M. Levy*, Radium in Biol. u. Heilkunde 1912, Bd. 1/2.
[6] *Bertelli, Falta* u. *Schweeger*, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 71.
[7] *Binz*, Das Chinin. Berlin 1875; *Roth*, Action of Quinine on the Leucoc., Journ. of pharm. and exp. ther. 1912, Bd. 4, S. 157.
[8] *Winternitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 36.
[9] Biochem. Z. 1910, Bd. 24, S. 470; *Hamburger*, Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden 1912. Derselbe über den Einfluß von O_2, H_2O_2, HCN auf die Phagocytose: Intern. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. 1915, Bd. 2.

wechsel). So gehen die Leukocyten im Blute durch Röntgenbestrahlung zu grunde, und die Milz bei Leukämie verkleinert sich sekundär (*Linser* u. *Helber*[1]). Ähnlich wirkt die Emanation von Thorium X[2].

Bei Gelegenheit einiger Benzolvergiftungen machte *L. Selling*[3] in Baltimore die Beobachtung, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen bei den Vergifteten auffallend gering war. Daraufhin an Hunden angestellte Versuche ergaben eine schwere Schädigung des Knochenmarks, der Lymphdrüsen und der Milz durch starke Benzolvergiftung. Das führte zur Anwendung von Benzol (ca. 3·0—5·0 *g* pro die in Kapseln zu 0·5 *g*) bei Leukämien[4], wobei die Zahl der weißen Blutkörperchen in einigen Wochen stark sinkt, die Bildung der roten Blutkörperchen aber unter Umständen sogar begünstigt wird. *Benzol.*

Umgekehrt findet bei Zerstörung der roten Blutkörperchen durch specifische Blutgifte eine Vermehrung der Leukocyten statt, die auf Ausschwemmung und Neubildung beruht (*Heinz*[5]).

Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes.

Unter den Störungen, die von den ungeformten Bestandteilen des Blutes abhängen, läßt sich zunächst die Gerinnbarkeit des Blutes pharmakologisch beeinflussen (schwer stillbare Blutungen. Purpura haemorrhagica, Hämophilie?). Erfahrungsgemäß begünstigt die Zufuhr von Kalksalzen[6] die Bildung kompakter Fibringerinnsel; innerlich oder intravenös beigebrachtes Glaubersalz erhöht nach *Reverdin*[7] ebenfalls die Gerinnbarkeit, desgleichen nach *v. d. Velden*[8] reichliche Kochsalzinjektionen. Nach neueren Beobachtungen soll auch Leim sowohl innerlich (täglich 15—20 *g* Gelatine) als auch subcutan capillare Blutungen verhindern oder stillen (*A. Baß*[9]). Möglicherweise beruht diese Wirkung der Gelatine aber nur auf ihrem Kalkgehalt, der etwa 0·6 % beträgt (*Zibell*)[10].

Außer dem Kalkgehalt des Plasmas ist auch sein Gehalt an Lipoiden, insbesondere Lecithinen, von Einfluß auf die Gerinnbarkeit: Entziehung dieser Lipoide hemmt, Zufuhr solcher fördert die Gerinnung[11]. Darauf vermutlich beruht die klinische Verwendung eines

---

[1] *Linser* u. *Helber,* D. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 83.

[2] *Falta, Kriser* u. *Zehner,* Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12; vgl. auch *Gudzent,* Strahlentherapie 1913, II, Heft 2, daselbst Literatur. Über Strahlenhämolyse vgl. *W. Hausmann,* Strahlentherapie 1919, Bd. 9.

[3] *Zieglers* Beitr. 1911, Bd. 51.

[4] *v. Korányi,* Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. Neuere Beobachtungen und Literatur bei *Türk,* Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Wien 1913, Nr. 4. *Pappenheim,* Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 15. *Sohn,* Wr. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 15.

[5] *Heinz,* Handb. d. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 450.

[6] Über die Resorption von $CaCl_2$ im Darm s. *Voorhoeve,* Biochem. Ztschr. 1910/11, Bd. 30 u. 32; *Lindig,* Diss. Jena 1912.

[7] *Reverdin,* Rev. méd. de la Suisse rom. 1895, S. 506.

[8] *v. d. Velden,* Verh. Kongr. inn. Med. 1909, S. 155, und D. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5.

[9] *A. Baß,* Zbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900, Nr. 6.

[10] *Zibell,* Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 42; vgl. aber auch *Kaposi,* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904, Bd. 13.

[11] *Zak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 27, und ebenda 1913, Bd. 74, S. 1. Nach *Stuber* und Mitarbeitern (Bioch. Zeitschr. 1916, Bd. 77) ist nicht das Lecithin im Blut als solches wirksam, sondern seine Säurereste (Ölsäure).

aus Blutplättchen hergestellten Lipoidextraktes (Koagulin *Kocher-Fonio*) zur Blutstillung[1].

Umgekehrt die Gerinnbarkeit des Blutes zu mindern oder aufzuheben wird in der Therapie kaum jemals indiziert sein, es sei denn etwa zur Verhinderung drohender oder fortschreitender Venenthrombosen; wohl aber kann es für manche Tierexperimente erwünscht sein. Ein Zusatz von oxalsaurem oder citronensaurem Natron zum Blut (1 : 100) hindert durch Beschlagnahme des im Blut gelösten Kalks die Gerinnung. Doch wirken diese Salze, bzw. die Kalkentziehung, giftig auf Herz- und Nervensystem und können daher am Lebenden nicht angewendet werden[2], sondern nur bei Durchblutungsversuchen überlebender Organe. Dagegen enthalten die Drüsen des Blutegels einen gerinnungswidrigen Stoff, der ohne Schädigung intravenös injiziert werden kann und für einige Zeit die Gerinnbarkeit des Blutes aufhebt (*Haycraft*[3]). *Franz* und *Jacobj*[4] haben diesen Körper so weit als möglich isoliert und mit dem Namen Hirudin bezeichnet; nach seinem chemischen Verhalten dürfte es eine Deuteroalbumose sein. 1 *mg* der Substanz hält etwa 20 cm^3 Kaninchenblut dauernd ungeronnen.

Veränderungen der Viscosität.

In den letzten Jahren hat man begonnen, auch den Grad der Viscosität, d. h. der inneren Reibung des Blutes bei physiologischen und pathologischen Zuständen zu berücksichtigen (*Kramer*[5]) und sie behufs erleichterter Blutströmung durch pharmakologische Mittel zu vermindern. Dies scheint, wie bereits *Poiseuille*[6] fand und *Müller* und *Inada*[7] sowie *Kottmann*[8] bestätigen, mittels Jodkali möglich zu sein[9], und man ist neuerdings geneigt, den Erfolg dieses Mittels bei der Arteriosklerose auf diese viscositätsmindernde Wirkung zurückzuführen. Die Viscositätsherabsetzung des Blutes kommt dabei nicht durch eine Änderung des Plasmas, sondern wahrscheinlicher durch Änderung der roten Blutkörperchen zu stande; schon Volumschwankungen derselben beeinflussen die Viscosität sehr merklich, so daß sie z. B. bei Kohlensäureeinleitung ins Blut, wodurch das Volum der Erythrocyten zunimmt, und aus dem gleichen Grunde bei asphyktischen Zuständen erheblich gesteigert wird.

— Ultraviolette Bestrahlung schwächt die Gerinnbarkeit (vielleicht durch Zerstörung der Lipoidsäuren?). *Hausmann* u. *Mayerhofer*, Bioch. Zeitschr. 1916, Bd. 72.

[1] *Fonio*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1913, Nr. 13. Über Gewebssäfte als Gerinnungsmittel: *A. F. Hess*, Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med. New York 1915, Vol. 12, Nr. 6.

[2] Vgl. dazu aber *Starkenstein*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77.

[3] *Haycraft*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 209. Über zweckmäßige Darstellung des Hirudins und über seine Giftigkeit siehe: *J. Abel, L. Rowntree, B. Turner* u. *E. Marshall*, the Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914. Bd. 5, S. 302.

[4] *Franz* u. *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 342.

[5] *Kramer*, Bestimmungsmethoden, Messung der Durchflußzeit durch ein Capillarrohr; vgl. *Hirsch* u. *Beck*, Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 69.

[6] *Poiseuille*, Ann. de chir. et de phys. 1843.

[7] *Müller* u. *Inada*, Deutsche med. Wochenschr. 1904.

[8] *Kottmann*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1907, woselbst auch Literatur.

[9] *Determann* u. *Bröking* leugnen jedoch die Viscositätsverminderung durch Jodide auf Grund ihrer an Kaninchen, Hunden und Pferden ausgeführten Versuche. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.

Endlich kann es unter Umständen indiziert sein, die Zusammensetzung der anorganischen Plasmabestandteile zu ändern, d. h. gewisse Salze zuzuführen, an denen etwa ein Mangel im Blut anzunehmen ist. — Allerdings handelt es sich in diesen Fällen niemals um eine Änderung oder pathologische Zusammensetzung des Blutes allein, sondern aller Gewebssäfte und zum Teil der Gewebe selbst, die Erythrocyten mit einbegriffen, sofern die betreffenden Ionen in sie einzudringen vermögen[1]. *Änderung der chemischen Zusammensetzung des Plasmas*

Dahin gehört vielleicht die Anwendung von pflanzensauren Kalisalzen in Form von Frucht- und Kräutersäften (Citronen, Herba cochleariae, Veronica beccabunga) bei der Behandlung des Skorbuts. *durch Salzzufuhr,*

Da es aber jetzt nach den Untersuchungen von *A. Holst* u. *Th. Fröhlich*[2] feststeht, daß die antiskorbutischen Kräutersäfte durch Erhitzen auf 110° C, die Kräuter (Löwenzahn, Weißkohl u. a.) schon durch Trocknen ihre Heilkraft einbüßen, so können die in ihnen enthaltenen Alkalien höchstens die Heilwirkung der vitaminhaltigen Pflanzen unterstützen (vgl. S. 471).

Sicher aber ist dahin zu rechnen der förderliche Zusatz von Kochsalz zu reiner oder sehr vorwiegender Pflanzenkost, bei der große Mengen von Kalisalzen den Körper durchlaufen und dabei — nach dem Massenwirkungsgesetz — seine Natronsalze mit zur Ausscheidung zwingen (*Bunge*) (vgl. den Abschnitt über „Salzwirkung“).

Schließlich kommt als eine wichtige und der medikamentösen Behandlung zugängliche Störung die abnorm verminderte Alkalescenz des Blutes hier in Betracht; selbstverständlich ist sie immer nur Ausdruck, d. h. Teilerscheinung einer allgemeinen Stoffwechselstörung, bei der es zu abnormem Auftreten von Säuren — Milchsäure, Oxybuttersäure u. a. — kommt[3]. *durch Säuerung.*

Außer den bisher besprochenen, therapeutisch verwertbaren Änderungen des Blutes gibt es eine ganze Reihe anderer, unter allen Umständen schädlicher Einwirkungen, im engeren Sinne Blutvergiftungen, von denen die wichtigsten hier erwähnt werden sollen. ***Toxikologie** des Blutes.*

1. Kohlenoxyd CO, der Hauptgiftbestandteil des Kohlendunstes und des Leuchtgases, hat eine rund 200mal stärkere Affinität zum Hämoglobin als der Sauerstoff, ist daher im stande, schon bei einer 200mal geringeren Konzentration in der Atmungsluft, d. i. bei ca. 1‰ Volum der Atmosphäre, ihn zur Hälfte, bei höherer Kon- *Kohlenoxyd.*

[1] Über den Einfluß der CO_2 auf die Kationenverteilung im Blut s. *Hamburger*, Wiener med. Wochenschr. 1916, Nr. 14/15; auf die Anionenverteilung: *de Boer*, Journ. of Phys. 1917, Bd. 51.

[2] *Axel Holst* u. *Th. Fröhlich*, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1912, Bd. 72; *C. Funk*, Bioch. Journ. 1913, Bd. 7.

[3] Über den Begriff der „Blutalkalescenz“ und über ihre physiologische Bedeutung vgl. „Pharmakologie des Stoffwechsels“, S. 443. Dort auch Angaben über Methodik der Alkalescenzbestimmung. Über die Folgen der „Säurevergiftung“ vgl. S. 445. Die Wasserstoffionenkonzentration im Blut hängt von seiner CO_2-Spannung ab und diese von der CO_2-Bildung und von der Lungenatmung. Vgl. darüber: *Straub, Beckmann, Erdt* u. *Mettenheimer*, Alveolargasanalysen I—VI. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915, Bd. 117, 1918, Bd. 125, 1919, Bd. 129; *O. Porges* u. *A. Leimdörfer*, Med. Kl. 1915, Nr. 8; *R. Höber*, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 18.

zentration aber nahezu ganz aus seiner Verbindung mit dem Blutfarbstoff zu verdrängen.

Wenn V_o den Prozentgehalt der Atmosphäre an Sauerstoff und V_c den entsprechenden Prozentgehalt an CO bezeichnet, so ist[1] — unter Berücksichtigung der Absorptionskoeffizienten — der durch CO in Beschlag genommene Prozentteil des körperwarmen Blutes x

$$x = \frac{100}{0{\cdot}006518 \cdot \frac{V_o}{V_c} + 1}$$

enthält also beispielsweise die Luft 21% Sauerstoff und 0·1% Kohlenoxyd, so ergibt sich

$$x = \frac{100}{0{\cdot}006518 \cdot \frac{21}{0{\cdot}1} + 1} = \frac{100}{2{\cdot}3688} = 42{\cdot}21\,\%$$

d. h. also, bei genügend langem Aufenthalt in einer solchen Atmosphäre würde beinahe die Hälfte des Blutes mit CO gesättigt sein. Betrüge aber der CO-Gehalt der Luft 0·3%, so ergibt sich x = 68·7% Kohlenoxydhämoglobin, was mit dem Leben des Menschen nicht mehr verträglich ist. Der Tod tritt beim Menschen bereits ein, wenn 60—70% seines Blutfarbstoffes von Kohlenoxyd gebunden sind, bei den höher temperierten Vögeln liegt die tödliche Zone zwischen 50 und 60% CO-Blut, bei den Kaninchen umgekehrt erst zwischen 80 und 90%[2]. Hört während des Lebens des Vergifteten die Zufuhr von Kohlenoxyd auf oder, anders ausgedrückt, sinkt seine Konzentration in der Luft auf 0, so wird es von dem nun allein zuströmenden Sauerstoff der Luft allmählich wieder ausgetrieben, u. zw. um so energischer, je höher die Sauerstoffkonzentration der Luft ist. Die Entgiftung wird also wesentlich beschleunigt werden, wenn reiner Sauerstoff, noch besser mit einem Zusatz[3] von 5—10% CO_2, zur Einatmung gelangt.

Blausäure. 2. Von der Blausäurevergiftung, die durch rasche Lähmung der Centren des Nervensystems tödlich wirkt, wird nebenbei auch das Blut betroffen, indem die Sauerstoffentnahme durch die oxydablen Bestandteile der Körperzellen gemindert oder aufgehoben wird — ähnlich wie auch andere, sog. katalytische Vorgänge durch HCN gehindert werden[4]. Deshalb hat das Venenblut dann nahezu arteriellen Sauerstoffgehalt und arterielle Farbe. Das aus dem Hämoglobin durch Fäulnis oder andere Prozesse entstandene Methämoglobin verbindet sich unter Abgabe von Sauerstoff mit Blausäure zu einer hellroten Verbindung, dem „Cyanhämoglobin", das unter Umständen zur Erkennung der HCN-Vergiftung (hellrote Totenflecke) dienen kann[5].

[1] S. *Hüfner,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 87. Neuere, eingehendere Untersuchungen von *Douglas, Haldane J. S.* u. *Haldane J. B. S.,* The laws of combination of haemoglobine with CO and O_2, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 275.

[2] Vgl. *Dreser,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 29, S. 119, und *Hüfner,* Journ. f. prakt. Chem. 1884, Bd. 30, S. 68.

[3] CO_2-Zusatz bewirkt stärkere Atmung und so raschere Entgiftung: *Y. Henderson* u. *H. W. Haggard,* Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920, Bd. 16.

[4] Vgl. *Gaehtgens,* Med.-chem. Untersuch. herausg. v. *Hoppe-Seyler,* Heft 3, Berlin 1868, und *Geppert,* Ztschr. f. klin. Med. 1889, Bd. 15.

[5] *Kobert,* Über Cyanmethämoglobin. 1881; dazu *v. Zeynek,* Über krystallinisches Cyanhämoglobin. Ztschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 33.

Die gasförmige Blausäure ist ein ausgezeichnet wirksames Mittel zur Vertilgung von tierischen Schädlingen und wird dazu in ausgedehntem Maße in Hygiene, Technik und Landwirtschaft verwendet[1].

3. Eine große Zahl von Stoffen bewirkt die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin, eine Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff, in der derselbe fest gebunden und daher für die Respirationsprozesse der Gewebe nicht verwertbar ist[2]. Die Farbe des so veränderten Blutes ist rotbraun, bei vollständiger Umwandlung kaffeebraun. Durch Reduktionsmittel wird Methämoglobin zu normalem Hämoglobin reduziert; kleine Mengen von Methämoglobin im Blut können so durch die reduzierenden Stoffe der Blutkörperchen allmählich wieder zurückverwandelt werden; andernfalls gehen die betroffenen Blutkörperchen zu grunde, der Farbstoff löst sich im Plasma, und dies kann zu schweren Folgen führen (Methämoglobinurie, Verstopfung der Harnkanälchen, Urämie). *Met-hämoglobin-bildung.*

Von den hierhergehörigen Stoffen sind vorzugsweise zu nennen die chlorsauren Salze, Nitrite, Anilin und viele seiner Derivate wie namentlich Acetanilid, Nitroglycerin, Mono- und Dinitrobenzol, Phenylhydrazin, Pyrogallol, Orthoform u. a. m.[3].

Die aromatischen Nitroverbindungen und auch die Anilinabkömmlinge sind nicht unmittelbar Blutgifte, sie werden aber durch die zugleich oxydierende und reduzierende Einwirkung[4] lebender Zellen in Hydroxylaminverbindungen übergeführt, und diese verwandeln, schon in geringen Spuren dem Blut zugesetzt, das Oxyhämoglobin sofort in Methämoglobin[5].

4. Die Hämolyse, d. i. die Auflösung der roten Blutkörperchen, kann eintreten, wenn die osmotische Spannung der umgebenden Flüssigkeit erheblich unter die der Blutkörperchen sinkt; das tritt z. B. ein bei hochgradiger Blutverdünnung (Infusion von reinem Wasser). Haben die Blutkörperchen durch besondere Umstände eine merklich höhere osmotische Spannung erhalten als das normale Blutplasma, so kann dieses ebenfalls hämolytisch wirken: das ist der Fall, wenn durch Injektion stark wasserentziehender Mittel (konzentrierter Salzlösungen, reinem Glycerin) ins Parenchym — namentlich bei Blutstauung — das Blut regionär konzentriert wird; gelangen dann die osmotisch abnorm gespannten „hypertonischen“ Blutkörperchen durch die Circulation in andere Gefäßgebiete mit normalem Plasma, so verfallen sie der Hämolyse (*Filehne*[6]). *Auflösung der roten Blut-körperchen.*

Offenbar aus dem gleichen Grunde bekommen nach Angaben von *Janowski*[7] Kaninchen Hämoglobinurie, wenn ihnen nach mehrwöchiger Trockenfütterung reichlich Wasser in den Magen gebracht wird.

Abgesehen von osmotischen Störungen wirken alle Stoffe hämolytisch, die irgendwelche integrierenden Bestandteile des Stromas chemisch oder physikalisch-chemisch angreifen und somit aus dem

[1] Vgl. *Teichmann*, Zeitschr. f. Hyg. 1916, Bd. 83; *B. Wahl*, Arch. f. Chemie u. Mikrosk. 1917, Heft 6; *K. Escherich*, Umschau 1917, Nr. 5.

[2] Oxyhämoglobin $Hb.O_2$ enthält ein Sauerstoffatom mehr als Methämoglobin $Hb.OH$; vgl. *v. Reinbold*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 85, S. 250.

[3] Vgl. *W. Heubner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72.

[4] *H. Wieland*, Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 1912/14, Bd. 46 u. 47.

[5] *W. Lipschitz*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 109, und *Ph. Ellinger*, ebenda 1920, Bd. 111.

[6] *Filehne*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 117, S. 413; zur Theorie der Hämolyse: *W. Frei*, Diss. Zürich 1907. Im übrigen *R. Höber*, l. c.

[7] Zit. nach *Paltauf*, Path. d. Blutes, Hdb. d. allgem. Path. 1912, Bd. 2, S. 77.

Gleichgewicht ihrer normalen Protoplasmaverbindungen bringen. So wirken Saponine durch ihre starke Affinität zum Cholesterin (*Ransom*[1]), so Äther, Chloroform und sämtliche damit verwandten Narkotica[2] bei genügender Konzentration durch physikalisch-chemische Änderung der lipoiden Kolloide der Blutkörperchen hämolytisch, wahrscheinlich in gleicher Weise auch Seifen (ölsaures Natron) und gallensaure Salze. Praktisch kommen aber diese „Blutvergiftungen" nicht in Betracht, weil Saponin überhaupt nicht unverändert von der Darmschleimhaut aus resorbiert wird, und jene Narkotica und anderen Stoffe in der Regel nicht in einer für diese Giftwirkung ausreichenden Konzentration ins Blut gelangen[3]. Von praktischer Bedeutung dagegen ist das ebenfalls hämolytische Gift der Speiselorchel Helvella esculenta, die Helvellasäure (*Böhm* u. *Külz*[4]), die vom Magen leicht resorbiert wird und ins Blut übergeht. Aus den frischen Pilzen kann sie durch Auskochen mit Wasser entfernt werden; beim Trocknen der Pilze scheint sie zerstört zu werden. Ihr chemischer Angriffspunkt in dem Stroma der Blutkörperchen ist nicht bekannt. Das letztere gilt auch vom Arsenwasserstoff, der eingeatmet schon in sehr kleinen Mengen das Blut rasch auflöst[5].

Endlich wären hier zu erwähnen hämolytisch wirkende „Toxine", wie manche Schlangengifte (z. B. Cobragift) und die Hämolyse durch artfremdes Blutserum[6], sowie bei Kranken mit „paroxysmaler Hämoglobinurie" durch arteignes Serum, „Autolysin"[7], welches aber nur bei partieller Abkühlung (z. B. bei einem kalten Fußbad) in Wirksamkeit tritt. Gegen diese letztere Erkrankung ist mit günstigem Erfolg Cholesterin (in 10% Emulsion intramuskulär) angewandt worden[8]; eine Erklärung dafür fehlt.

---

[1] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.

[2] Mit Einschluß der Terpene: *N. Ishizaka*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75.

[3] Nach *Faust* u. *Tallqvist* (Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 57, S. 370) beruht die Bothryocephalusanämie auf der hämolytischen Wirkung von Ölsäure, die im Bandwurmleib als Cholesterinester enthalten ist. Durch chronische Fütterung von sehr großen Mengen reiner Ölsäure (tgl. 10—25 *g*) gelang es *Faust* (ibid. 1908) beim Hunde eine erhebliche Abnahme des Erythrocytengehaltes herbeizuführen. Nach den Untersuchungen von *R. Seyderhelm* ist diese Erklärung nicht mehr aufrecht zu erhalten. *R. Seyderhelm* gelang es, aus den Auszügen von Darmparasiten, die unter Umständen schwere und tödliche Anämien verursachen, beim Pferde aus den Gastrophiluslarven der Pferdebiesfliege (Oestrus equi), beim Menschen aus Bothryocephalus, Taenia, Ascaris und Darmbakterien coctostabile, kolloidale, nicht lipoide Stoffe darzustellen, durch welche die Blutkörperchen gar nicht in vitro, wohl aber im lebenden Tier nach parenteraler Zufuhr minimaler Giftmengen in ausgedehntem Maße zerstört werden, so daß sich im Laufe von Tagen oder Wochen eine tödliche Anämie ausbildet. Mit den neben und außer diesen Blutgiften aus den Parasiten darstellbaren, unmittelbar hämolytischen Lipoiden und Seifen gelingt es dagegen nie eine schwere Anämie zu erzeugen. Die mit den Namen Oestrin, Bothryocephalin, Täniin etc. bezeichneten Stoffe, sind als die Ursachen perniziöser Anämien anzusehen; bei geeigneter Darreichung können sie als Antigene Immunität erzeugen (*R. Seyderhelm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 82, und Deutsches Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 126).

[4] *Böhm* u. *Külz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 403.

[5] Vgl. *Erich Schulze*, Diss. Königsberg 1916.

[6] Vgl. *Landsteiner* in *Oppenheimers* Hdb. d. Biochemie. 1910, II.

[7] *Landsteiner* u. *Donath*, Zeitschr. f. klin. Med. 1906; Wiener klin. Wochenschrift 1908.

[8] *Pringsheim*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 32.

Die Erklärung ergibt sich vielleicht aus der Beobachtung von *W. Frieboes*, der im Blutserum von Menschen und Tieren (Pferd, Rind, Hund, Kaninchen, Fisch) eine hämolytische Substanz als regelmäßigen Bestandteil gefunden hat, der nach seinem gesamten chemischen und physikalischen Verhalten den Saponinen sehr nahesteht und auch wie diese durch Cholesterin entgiftet wird[1].

Folgen der Hämolyse.

Die Folgen der Hämolyse sind verschieden. Bei sehr ausgedehnter und plötzlicher Auflösung können durch Freiwerden des Fibrinferments in den Gefäßen Gerinnungen mit rasch tödlichem Ausgang eintreten. Bei geringeren Graden führt die Menge des gelösten Hämoglobins zu abnorm reichlicher Bildung von Gallenfarbstoff und zu Ikterus[2]; das nicht in der Leber und Milz zurückgehaltene Hämoglobin wird durch die Nieren ausgeschieden und kann dabei zu Verstopfung der Harnkanälchen und zu Anurie führen.

Aus den gelösten Blutkörperchen gelangen außer dem Blutfarbstoff auch die Salze und die Blutkörperchenlipoide (Lecithin, Cerebroside etc.) in das Plasma. Enthalten die Blutkörperchen, wie dies bei manchen Tierarten der Fall ist, viel Kalisalze, so können diese durch Herzlähmung tödlich wirken. Die freiwerdenden arteignen Lipoide sind relativ ungiftig, artfremde aber außerordentlich giftig. Kaninchenblut z. B., einem Hunde in die Venen injiziert, wird durch das Hundeblutplasma gelöst; die freigewordenen Lipoide wirken alsbald lähmend auf das Centralnervensystem und die Atmung (*Gottlieb* u. *Lefmann*[3]). Auf den verschiedenen giftigen Bestandteilen der gelösten Blutkörperchen beruht die Gefahr der Transfusion artfremden Blutes; wird es gelöst, so wirkt es giftig[4].

---

[1] *W. Frieboes*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 12.

[2] Hämoglobin wird im circulierenden Blute rasch zu Gallenfarbstoff umgewandelt, u. zw. unter Umständen auch ohne Mitwirkung der Leber: *Whipple* u. *Hooper*, The Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 17, S. 612; ebenso: *Hymans van den Bergh* u. *Snupper*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 52, und *J. W. Mc Nee* (mit *Aschoff*), the Journ. of Path. and Bacteriol. 1914, Bd. 18, S. 325.

[3] *Gottlieb* u. *Lefmann*, Med. Klinik 1907; *Lefmann*, *Hofmeisters* Beiträge zur chemischen Physiologie 1908, Bd. 11, S. 255.

[4] *Landois*, Beitr. zur Transfus. d. Blutes. Leipzig 1878.

Pharmakologie des Wärmehaushalts.

Antipyretica.

„Fieber“-mittel.

Alle Mittel, durch die wir den Wärmehaushalt beeinflussen, wirken sehr viel schwächer auf die Körperwärme des normalen Organismus als auf die des Fiebernden. Deshalb spricht man von „Fiebermitteln“. Doch besteht eine prinzipielle Verschiedenheit in der Einwirkung auf den normalen und kranken Organismus nur bei jenen Antipyreticis, die wie das Chinin bei Malaria die Fieberursache bekämpfen. (Vgl. ätiotrope Mittel S. 594.)

Die große Mehrzahl bekämpft nur das Symptom der Temperatursteigerung. Daß auch diese rein symptomatisch wirksamen Antipyretica die Körperwärme Fiebernder soviel stärker herabsetzen als die Gesunder, ist die Folge eines verschiedenen Verhaltens der Wärmeregulation in beiden Fällen.

Wärmeregulierung.

Als Wärmeregulation bezeichnet man die Gesamtheit der Vorgänge, durch welche die Konstanz der Körperwärme bei wechselnder Außentemperatur erreicht wird. Bei kaltblütigen Tieren, denen eine Wärmeregulation fehlt, steigen und fallen Wärmebildung und Körperwärme mit der Außentemperatur; dagegen lösen Kälte und Wärme bei Homöothermen eine Reihe von Vorgängen aus, unter deren Schutz der Organismus auch bei niedriger oder hoher Außentemperatur seine Eigenwärme zu erhalten vermag. Es sind dies teils lokale Vorgänge, die sich an der abgekühlten oder erwärmten Körperoberfläche abspielen, teils sind es Folgen komplizierter Fernwirkungen, die vom Centralnervensystem ausgehen[1].

Lokale Kälte- und Wärmewirkung.

Lokal werden die Gefäße der Haut an den betroffenen Hautstellen durch die Kälte verengert, die abgekühlte Haut wird blutleer, blaß und kalt (*François Frank, Mosso*[2]). Dadurch wird die Haut mit ihrem Fettpolster als schlechter Wärmeleiter zur schützenden Decke der inneren Organe. Umgekehrt ruft die Wärme lokale Erschlaffung der Hautgefäße hervor, Rötung und stärkeren Blutzustrom. Wir haben es hier, wenigstens zum Teil, mit direkten Wirkungen von Kälte und Wärme auf die Gefäßwände zu tun, denn auch die Gefäße eines vom Centralnervensystem abgetrennten überlebenden Organs erweitern sich in der Wärme, verengern sich in der Kälte (*Lewaschew*[3], *Bernstein*[4], *Langendorff*[5]).

---

[1] Wärmeregulation neugeborener Säugetiere und Vögel: *B. Leichtentritt*, Zeitschr. f. Biol. 1919, Bd. 69.

[2] *François Frank*, Travaux du Laboratoire de Marey 1876; *Mosso*, Archives italiennes des Biologie 1889; u. a.

[3] *Lewaschew*, *Pflügers* Archiv 1881, Bd. 26, S. 60.

[4] Vgl. *Bernstein*, Lehrb. d. Physiologie. Stuttgart 1894, S. 110.

[5] *Langendorff*, *Pflügers* Archiv 1897, Bd. 66, S. 387.

Die Kälte wirkt aber nicht bloß auf die Gefäße der direkt betroffenen Hautstellen, sondern auch auf ihre Temperaturnerven. Dadurch entsteht einmal subjektiv das Kältegefühl: wir empfinden uns kalt, wenn die Haut schlecht durchblutet und abgekühlt wird. Durch den Kältereiz werden ferner die Reflexe ausgelöst, die den Wärmeverlust nach außen einschränken und die weiterhin auch die Wärmebildung steigern.

Reflektorische Wärmeregulierung gegen Abkühlung

Die Einschränkung der Wärmeabgabe ist also die Folge einer reflektorischen Verengerung sämtlicher Hautgefäße, die der Kältereiz auch an den nicht direkt von der Kälte betroffenen Hautstellen hervorruft. Die gesamte Körperoberfläche wird blaß und blutleer. Daher rührt das allgemeine Kältegefühl bei lokaler Abkühlung. Am besten werden diese Reflexe dadurch demonstriert, daß die Hauttemperatur der einen Hand sinkt, wenn man die andere in sehr kaltes Wasser taucht (*Brown-Séquard* und *Tholozan*[1]). Der im Plethysmographen eingeschlossene Arm zeigt schon bei gelinder Abkühlung des anderen Armes eine deutliche Verminderung seines Volums (*Amitin, Lommel*[2]). *Otfried Müller*[3] hat gezeigt, daß dementsprechend lokale Kältereize durch die Abnahme des Blutgehalts der Körperoberfläche (Haut und Muskeln) eine mächtige Verschiebung der Blutverteilung, namentlich auch vermehrten Blutzufluß zum Splanchnicusgebiet veranlassen.

durch physikalische Regulation,

Die durch den Kältereiz ausgelöste Verengerung der Hautgefäße schützt den Organismus in doppelter Weise: einmal strömt ein geringerer Anteil der gesamten Blutmenge durch die Haut, das Organ, welches der Abkühlung ausgesetzt ist; das Gesamtblut kehrt daher weniger abgekühlt zum Herzen zurück. Gleichzeitig wird aber der Blutstrom mehr in die inneren Organe gelenkt; es circuliert also eine größere Blutmenge in den Gefäßgebieten der Eingeweide, aus denen es am wärmsten zum Herzen zurückkehrt. Durch diese Veränderungen der Blutverteilung wird der Wärmeverlust bei niedriger Außentemperatur eingeschränkt und ausgeglichen, und die Bluttemperatur bleibt konstant, solange diese physikalische Wärmeregulation genügt. Dort, wo sie für sich allein nicht mehr hinreicht, wie z. B. bei einem längeren Aufenthalt im kalten Bade, tritt ein zweiter Regulierungsvorgang in Kraft, die sog. chemische Wärmeregulierung[4]. Sie wird schon durch die geringste Erniedrigung der Bluttemperatur im Centralnervensystem automatisch ausgelöst.

durch chemische Regulation

Der Organismus wehrt sich in solchem Falle durch Steigerung seiner Verbrennungen. Bei der chemischen Wärmeregulierung folgt die Steigerung der CO_2-Abgabe mit größter Regelmäßigkeit der allmählichen Herabsetzung der Außentemperatur[5]. Zu den Stätten dieser reflektorisch angefachten Wärmebildung gehören — wie man allgemein annimmt — die Muskeln, u. zw. anfänglich ohne daß die Tiere dabei sichtbare Bewegungen machen, d. h. ohne daß die Zunahme der Wärme-

in Muskeln und Drüsen.

---

[1] *Brown-Séquard* u. *Tholozan,* zitiert nach *Morat* u. *Doyon,* Traité de Physiologie 1899, Bd. 3, S. 490.

[2] *S. Amitin,* Ztschr. f. Biologie 1897, Bd. 35, S. 13, sowie *Lommel,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904.

[3] *Otfried Müller,* Habilitationsschrift. Tübingen 1905.

[4] Vgl. über Wärmeregulation *Rubner,* Biologische Gesetze. Marburg 1887.

[5] Vgl. *Wolpert,* Arch. f. Hygiene 1898, Bd. 33, S. 206.

bildung mit einer mechanischen Leistung der Muskeln verknüpft wäre. Wie die Muskeln sind aber sicher auch die großen Drüsen an der gesteigerten Wärmebildung beteiligt, so daß die durch die Kälte ausgelösten Abwehrvorgänge fast alle Funktionen des Organismus betreffen.

Störung der physikalischen Wärmeregulierung im Alkoholrausch.

Es ist auch von pharmakologischer Bedeutung, daß die subjektive Empfindung der Kälte und die Schutzeinrichtungen gegen die Abkühlung zunächst reflektorisch von den Temperaturnerven der Haut aus ausgelöst werden, also von der Durchblutung der Haut abhängen. Wenn nämlich Gifte, wie dies besonders für größere Alkoholgaben gilt, die Hautgefäße lähmen und dadurch ihre Reaktionsfähigkeit gegen den Kältereiz aufheben, so wird die Haut trotz niedriger Außentemperatur reichlich durchblutet, der Wärmeverlust nach außen ist also erst recht groß. Dann nimmt zwar die Innentemperatur des Körpers ab, aber er empfindet sich nicht kalt, weil die Temperatur der Haut nicht gesunken ist. Es fehlt dann auch der wirksame Reiz für die sonst ausgelösten willkürlichen und unwillkürlichen Schutzmaßregeln der physikalischen Wärmeregulation, und der Organismus verliert immer mehr Wärme nach außen. Daher die Gefahr des Erfrierens im Alkoholrausch.

Regulation gegen Überhitzung

Wie die Regulierung der Körperwärme gegen Abkühlung, so erfolgt auch der Schutz gegen Überhitzung durch das Nervensystem. Von seinen Centren aus werden die Hautgefäße erweitert, die Schweißsekretion wird angeregt und durch Beschleunigung der Atmung mehr Wärme durch die Lungen abgegeben. Durch die Erweiterung der Hautgefäße wird eine größere Blutmenge der Abkühlung ausgesetzt; durch die Verdunstung des Schweißes auf der Hautoberfläche wird eine große Wärmemenge absorbiert und dem Körper entzogen. Tiere, welche nicht schwitzen können und ein dichtes Haarkleid besitzen, entledigen sich hingegen im wesentlichen durch Tachypnöe und durch die damit verbundene Wasserverdunstung der überschüssigen Wärme.

bei verschiedenen Tierarten,

Der Hund z. B. kann seine Wärmeabgabe von der Haut aus nur sehr unvollkommen steigern. Er erreicht die Wärmeregulation durch Wasserverdunstung auf der breiten und reichlich mit Speichel und Schleim überrieselten Zunge, indem er sehr schnell atmet und die ausgeatmete Luft nicht durch die Nase, sondern über die weit vorgestreckte Zunge bläst. Läßt man Hunde arbeiten und verhindert dabei diesen wichtigsten Regulationsmechanismus durch vorhergehende Tracheotomie, so gehen die Tiere durch Überhitzung zu grunde (*Zuntz*[1]).

beim Menschen.

Für den Menschen ist die Schweißsekretion neben der Erweiterung der Hautgefäße das wirksamste Mittel zur Vermehrung der Wärmeabgabe, z. B. bei der Muskelarbeit[2], denn auf diesem Wege werden dem Körper bei der Verdampfung von 1 cm^3 Wasser schon 0·54 Calorien entzogen. So kann die überschüssige Wärme selbst bei großer mechanischer Arbeitsleistung, z. B. beim Marschieren, mit Hilfe der physikalischen Wärmeregulation entfernt werden, und einer chemischen Wärmeregulierung durch Einschränkung der Wärmebildung bedarf es gar nicht, um den Organismus vor Überhitzung zu schützen.

---

[1] *Zuntz,* Zusammenfassung im Vortrag, gehalten in der Balneologischen Gesellschaft, 6. März 1903.

[2] Vgl. den von *Zuntz* a. a. O. mitgeteilten Fall von angeborenem Mangel der Schweißdrüsen.

Die Regulation gegen Überhitzung kann auch ohne reflektorischen Anreiz erfolgen. Sie wird offenbar ausgelöst durch die Einwirkung einer auch nur ganz wenig übernormalen Bluttemperatur auf das Centralnervensystem. *R. H. Kahn*[1] hat alle Zeichen der physikalischen Regulation gegen Überhitzung durch isolierte Erwärmung des in das Gehirn einströmenden Carotisbluts erzielen können. Die Erwärmung des Hirnbluts — u. zw. ohne gleichzeitige Änderung der Bluttemperatur des übrigen Körpers — genügte, um Erweiterung der Hautgefäße, Schweißsekretion und Wärmedyspnöe zu erzeugen.

Bluttemperatur als auslösendes Moment.

Zu ihrer Reaktion gegen niedrige Außentemperatur werden die wärmeregulierenden Centren also zunächst reflektorisch angeregt, ganz besonders aber wirkt jede, auch nur minimale Abnahme der Bluttemperatur[2] im gleichen Sinne. Bei der Reaktion gegen Überhitzung wird ihr Erregungszustand vom Blute aus beeinflußt, aber auch reflektorisch von der Haut aus, da die Zeichen der Gegenregulierung (Schweißausbruch) bei Einwirkung von Wärmereizen schon auftreten können, ehe es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur kommt[3]. Immer aber ist das Centralnervensystem der Thermoregulator, der die Körperwärme konstant erhält.

Das Centralnervensystem als Wärmeregulator.

Die physiologische Wärmeregulierung erfolgt nach dem Gesagten durch einen sehr verwickelten Mechanismus. Gefäßnervencentren und Sekretionscentren folgen dabei den Impulsen eines höher gelegenen Centrums. Wenn dem Wärmeregulationscentrum kühleres Blut zufließt, werden die Verbrennungen in den Muskeln, in den Drüsen, vielleicht in sämtlichen Organen des Körpers angefacht, und gleichzeitig die Wärmeabgabe durch Verengerung der Hautgefäße und durch Hemmung der Schweißsekretion verringert. Die entgegengesetzten Reaktionen löst das Centrum aus, wenn es von zu warmem Blute umspült wird. Immer aber werden in der Norm die Stoffwechselvorgänge und die Wärmeausgaben derart miteinander verknüpft, daß sich beide die Wage halten und das Wärmegleichgewicht bestehen bleibt. So wird die Konstanz der Körperwärme trotz weitgehender Schwankungen der Außentemperatur und unter den wechselnden Bedingungen der Wärmebildung erhalten; den Veränderungen der Verbrennungsvorgänge bei Nahrungszufuhr oder Hunger, bei Muskelarbeit oder Ruhe, paßt sich die Wärmeabgabe an, und bei wechselnden Anforderungen des Wärmeverlustes wird die Wärmebildung entsprechend geregelt, wenn nicht schon die physikalische Wärmeregulation dazu hinreicht, Änderungen der Bluttemperatur hintanzuhalten. Zur Erhaltung der normalen Körpertemperatur kommt es immer nur darauf an, daß bei Veränderung des einen Faktors auch der andere regulatorisch mit verändert wird, so daß sich die jeweilige Wärmeausgabe immer mit der jeweiligen Wärmebildung deckt, der Kassenbestand der Wärmemenge im Körper also unverändert bleibt. Man kann diese Verhältnisse durch ein Schema ausdrücken, in welchem man die wechselnden Größen der Wärmeabgabe und Wärmebildung als Ordi-

[1] *R. H. Kahn, Engelmanns* Arch. f. Physiol. 1904, Suppl., S. 90.

[2] *R. Stern,* Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20, S. 63; *Straßer,* Med. Klinik 1910, Nr. 28.

[3] *Stern,* a. a. O.; *Straßer,* a. a. O.; *Filehne,* Arch. f. Physiol. 1910, S. 501.

naten aufzeichnet; sie decken sich in der Norm und lassen keinen Zwischenraum zwischen sich, solange die Körperwärme normal bleibt (vgl. Fig. 75).

Die obere Kurve zeigt die resultierende Körpertemperatur. Sie bleibt normal, wenn in der Norm Wärmebildung und Wärmeabgabe sich decken, auch wenn z. B. bei Muskelarbeit beide gleichmäßig gesteigert sind. Durch Sinken der Wärmebildung nimmt die Körperwärme nur bei langdauerndem Hungern etwas ab. Sie steigt durch Zurückbleiben der Wärmeabgabe und darauffolgende Zunahme der Wärmeproduktion im Fieber und sinkt durch Zurückbleiben der Wärmebildung hinter der Abgabe in der Krisis.

Fig. 75.



Centren der Wärmeregulierung.

Ein derartig koordiniertes Zusammenarbeiten von Wärmebildung und Wärmeabgabe ist nur durch eine centrale Verknüpfung beider Vorgänge möglich. Die der Wärmeregulation vorstehenden Centren liegen nach Feststellungen am Kaninchen in den unteren Teilen des Zwischenhirns im Tuber cinereum. Durch Reizung dieser Stelle[1] und insbesondere durch ihre Ausschaltung in Durchschneidungsversuchen[2] ist es festgestellt, daß sich in diesem Hirnteil das führende Centralorgan der Wärmeregulierung befindet. Seine Abtrennung hat zur Folge, daß sich die Tiere äußeren Temperatureinflüssen gegenüber wie die Kaltblüter verhalten; die Wärmeregulierung ist also aufgehoben. Die Impulse des Centrums werden durch den Vagus und durch Bahnen, die durch das Rückenmark in den Sympaticus einstrahlen[3], den Organen der Wärmebildung und Wärmeabgabe teils direkt zugeleitet, teils auch regeln sie, wie es scheint, die Funktion der Nebennieren und der Schilddrüse, die durch ihre inneren Sekrete den Stoffwechsel chemisch beeinflussen[4]. So bleibt z. B. die Wärmebildung in den Muskeln nach neueren Feststellungen auch nach Ausschaltung ihrer motorischen Innervation durch Curare der centralen Regulation

[1] *Ott*, Journal of nervous and mental diseases 1891, Bd. 16; *Eisenstadt*, Arch. f. Physiol. 1909, S. 475; *Würth*, ebenda 1911, S. 447.

[2] *Isenschmid* u. *Krehl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 109, und *Isenschmid* u. *Schnitzler*, ebenda 1914, Bd. 76, S. 202.

[3] *Freund* u. *Straßmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 12; *Freund*, ebenda 1913, Bd. 72, S. 304.

[4] *Freund* u. *Marchand*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 276; *Boldyreff*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 470.

unterworfen[1], entweder auf dem Wege einer sympathischen Innervation, die sie möglicherweise erhalten[2], oder durch die Vermittlung innerer Sekrete, die wieder ihrerseits durch autonome Bahnen vom Wärmecentrum aus nach ihrer Menge reguliert werden.

Wärmesparen bei Erregung der Centren.

Die Reaktion der regulierenden Wärmecentren gegen Abkühlung können wir als einen gesteigerten Erregungszustand deuten. Den Gefäßverengerern der Hautgefäße fließen schon in der Norm Erregungen von sensiblen Nerven der Haut zu; sinkt die Hauttemperatur, so wird diese reflektorische Erregung eine stärkere: die Wärmeabgabe wird eingeschränkt. Auch die Steigerung der Wärmebildungsvorgänge bei der Abkühlung, die chemische Wärmeregulation, beruht auf einer Verstärkung nervöser Impulse, welche die chemischen Prozesse in den großen Drüsen anfachen und in den Muskeln sogar zu sichtbaren Muskelbewegungen (Frösteln, Zittern) führen können. Daß es sich bei diesem Einsparen und Bilden der Wärme um einen gesteigerten Erregungszustand der Centren handelt, dafür spricht vor allem der Umstand, daß man die gleichen Symptome — Verminderung der Abgabe und Steigerung der Produktion — auch durch direkte mechanische oder elektrische Reizung an bestimmten Stellen des Gehirns durch den sog. Wärmestich hervorrufen kann (*Aronsohn* u. *Sachs, Richet, Ott*[3]). Bei Kaninchen, Hund und Pferd liegt eine solche Stelle im Kopf des Corpus striatum. Diese Stelle des Wärmestichs liegt also höher als das eigentliche Centrum. Eine Quertrennung des Gehirns unmittelbar hinter dem Corpus striatum hebt die Wärmeregulation noch nicht auf[4]. Erst nach der Durchschneidung zwischen Thalamus opticus und den Vierhügeln, also nach der Abtrennung der Regio subthalamica (Tuber cinereum) von den Leitungsbahnen wird die Körperwärme völlig von der Temperatur der Umgebung abhängig[5]. Beim Wärmestich scheint es sich nur um die Reizung von Hirnteilen zu handeln, welche zu den um den dritten Ventrikel verstreuten eigentlichen Centren in irgendwelcher Beziehung stehen[6].

Wärmeausgabe bei ihrer Beruhigung.

Die Reaktion des Organismus gegen Überhitzung kann man sich dagegen als eine Herabsetzung der Erregbarkeit in den gleichen Centren vorstellen; unter dem Einfluß des überwärmten Gehirnbluts mäßigt das Centrum die Impulse, die es den Vasomotorennerven und den wärmebildenden Geweben zusendet. Nach der Beobachtung von *R. H. Kahn*[7] wirkt die Überwärmung des Carotisbluts auch auf andere Hirncentren beruhigend; die Tiere sind danach wie narkotisiert. Es ist kein Widerspruch, daß die Beruhigung dieser regulierenden, übergeordneten Centren mit einer gesteigerten Tätigkeit untergeordneter Apparate verknüpft ist (Schweißsekretion, Wärme-

[1] *Frank* u. *Voit*, Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 42, S. 309; *Freund* u. *Schlagintweit*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 258, und *Sinelnikow*, Arch. f. Physiol. 1910, S. 279.

[2] *Mansfeld* u. *Lukács*, *Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161, S. 467.

[3] *Aronsohn* u. *Sachs*, *Pflügers* Archiv 1885, Bd. 37, S. 232; *Richet*, Comptes rendus 1884 u. 1885; *Ott*, Journal of nervous and mental diseases 1884; vgl. zur Wärmestich-Literatur *Ito*, Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38, S. 63.

[4] *Isenschmid* u. *Krehl*, a. a. O.

[5] *Freund*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 296 u. 304; *Krehl*, Verh. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913; *Freund* u. *Grafe*, *Pflügers* Arch. 1917, Bd. 168.

[6] *Jacobj* u. *Roemer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 149.

[7] *R. H. Kahn*, a. a. O.

dyspnöe), denn eine solche entgegengesetzte Beeinflussung höherer und untergeordneter Centren findet sich oft genug.

Bluttemperatur als auslösender Reiz.

Der adäquate Reiz für die Wärmecentren ist ihre eigene Temperatur. Die Temperaturhöhe reguliert ihren Erregungszustand. Ein Sinken der Blutwärme unter die normale führt zur Erregung und setzt die Vorgänge des Einsparens von Wärme und der vermehrten Wärmebildung in Gang. Ein Ansteigen der Blutwärme über die Norm verringert dagegen den Erregungszustand des Wärmecentrums, führt zur Verminderung der Wärmebildung und öffnet die Wege der Wärmeabgabe. In der Norm erfolgt die Regulierung auf diesem Wege derart automatisch, daß schon jede drohende Abkühlung oder Überhitzung abgewendet wird, noch ehe sie in einer Veränderung, etwa der Rectaltemperatur, überhaupt zum Ausdruck gelangt.

Die unmittelbare Beeinflussung der Wärmecentren durch die in ihnen herrschende Temperatur geht sehr deutlich aus Versuchen hervor, die *Barbour*[1] mittels örtlicher Erwärmung und Abkühlung an der Stelle des Wärmestichs am Kaninchen angestellt hat. Er führte den Wärmestich anstatt mit einer Nadel mit einer doppelläufigen Sonde aus und erhielt beim Durchfließen warmen Wassers (43° C) durch diese Sonde regelmäßig Sinken der Körperwärme und beim Durchfließen von Wasser unter Körpertemperatur (33° C) regelmäßig Temperatursteigerung.

Es wird sich im folgenden zeigen, daß sich die Beobachtungen über Fiebergifte und über Antipyretica mit einer solchen Auffassung des Wärmesparens als „Erregung" und der gesteigerten Wärmeabgabe als „Beruhigung" eines Erwärmungscentrums gut vereinigen lassen. Dennoch spricht vieles dafür, daß der Wärmeregulationsapparat noch komplizierter konstruiert ist, indem zwei — ähnlich dem Inspirations- und Exspirationscentrum bei der Regulierung der Atembewegungen — aneinander gekuppelte Regulierapparate den entgegengesetzt gerichteten Funktionen: Steigerung der Wärmebildung und Wärmesparen auf der einen Seite und Verringerung der Wärmebildung und Zunahme der Wärmeabgabe auf der anderen, gemeinsam dienen. Die wärmeerhaltenden und die wärmehemmenden Centren, die Wärmcentren und Kühlcentren, würden danach von den physiologischen Reizen jeweils im entgegengesetzten Sinne beeinflußt werden, sich gegenseitig hemmen und so zur Erhaltung des Temperaturgleichgewichts Hand in Hand arbeiten (*H. H. Meyer*[2]); auf ihren jeweiligen Antrieb liefert die Schilddrüse an Blut und Gewebe oxydationssteigernde oder -hemmende Hormone (*Mansfeld*[3]).

Für eine solche Annahme von wärmehemmenden neben wärmefördernden Centren spricht das Verhalten gewisser Krampfgifte (s. u.), welche die Körperwärme in ausgeprägter Weise erniedrigen, dabei aber nicht den Erregungszustand des Wärmcentrums herabsetzen, sondern sicher auf andere Weise wirken. Es liegt nahe, eine Erregung von wärmehemmenden Centren anzunehmen[4].

---

[1] *Barbour,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 1; bestätigt an Katzen von *A. L. Prince* u. *L. J. Hahn,* Amer. Journ. Physiol. 1918, Bd. 46. Entsprechende Beeinflussung der Wärmebildung: *Barbour* u. *Prince,* the Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1914, Bd. 6, Nr. 1.

[2] *H. H. Meyer*, Referat 30. Kongr. f. innere Medizin 1913.

[3] *G. Mansfeld* u. *v. Pap*, *Pflügers* Arch. 1920, Bd. 184.

[4] *Harnack,* Therap. Monatsh. 1894, S. 101; *Harnack* u. *Schwegmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 164.

Die Betrachtungsweise, daß das wärmeregulierende Centrum eigentlich eine doppelte Funktion besitzt, daß wir es also mit einem gekoppelten Wärm- und Kühlcentrum zu tun haben, ist aus der pharmakologischen Beeinflußbarkeit seiner Leistungen hergeleitet. Anatomisch ist bisher nur eine Stelle im Zwischenhirn nachgewiesen, nach deren Ausschaltung alle erwärmenden und abkühlenden Wirkungen des Centralnervensystems auf den Organismus wegfallen. Wenn der Wärmestich in der Nähe dieser Centren nur Temperatursteigerung erzeugt, so scheint daraus hervorzugehen, daß bei mechanischer Reizung des ganzen regulierenden Apparates immer die wärmeeinsparenden Centren überwiegen.

Beziehung zu vegetativen Centren.

Die Centren der Wärmeregulation stehen jedenfalls in nächster Beziehung zu Centren des vegetativen Systems, die an dieser Stelle an der Basis des Zwischenhirns liegen. Die Vorgänge bei der Wärmeregulation werden durch vegetative Nerven vermittelt; die Regulation der Wärmebildung erfolgt auf dem Wege autonomer Nerven: des Sympathicus und des Vagus[1]. Durch elektrische Reizung in unmittelbarer Nachbarschaft des Centrums haben *Karplus* und *Kreidl*[2] Pupillenerweiterung, Gefäßcontraction und Erregung von Sekretionen erhalten. Da nun auch eine Reihe von Giften, die sonst an Centren des vegetativen Systems angreifen (S. 525), die Wärmeregulation beeinflussen, so liegt es nahe, die wärmeregulierenden Centren als vegetative Centren anzusehen, das Wärmcentrum als sympathisches und das hypothetische antagonistische Kühlcentrum als ein parasympathisches[3].

Infektionsfieber.

Durch die Wirkung der Fiebergifte auf den wärmeregulierenden Apparat kommt es zur Steigerung der Körpertemperatur in Infektionskrankheiten[4]. Die eigenartigen Abbauprodukte der pathologischen Zersetzung von Protoplasma oder die Bakteriengifte selbst stören die normalen Vorgänge der Wärmeregulation. Daß die Fiebergifte an den wärmeregulierenden Centren angreifen, geht mit Bestimmtheit daraus hervor, daß die Infektionserreger nach Ausschaltung des Centrums, d. h. nach Durchschneidung unmittelbar unterhalb des Zwischenhirns weder Temperaturerhöhung noch Steigerung des Stoffwechsels hervorrufen[5].

Wärmehaushalt im Fieber.

Die Untersuchungen über den Wärmehaushalt fiebernder Menschen und Tiere ergeben[6], daß die Wärmeproduktion meist deutlich gesteigert ist, aber die Steigerung ist keine sehr erhebliche; sie beträgt etwa 20—30% über den normalen Wert (*Krehl*[7]). Da der Organismus jedoch bei normal funktionierender Regulierung seine Wärmeproduktion durch reichliche Nahrungszufuhr bis um 60% und durch Muskelarbeit noch weit höher steigern kann, ohne daß die Körperwärme dabei zunimmt, so kann jedenfalls eine Zunahme der Wärme-

---

[1] *Jacobj* u. *Roemer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 149.
[2] *Karplus* u. *Kreidl*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129, S. 135.
[3] *Hans H. Meyer*, a. a. O.
[4] Vgl. hierüber *Krehl*, Pathologische Physiologie. 7. Aufl. Leipzig 1912, S. 527.
[5] *Freund* u. *Grafe*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36; *Citron* u. *Leschke*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 14, S. 379.
[6] Vgl. *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 284.
[7] *Krehl*, Path. Physiol. 7. Aufl. Leipzig 1912, S. 540.

bildung um 30% für sich allein nicht die Ursache der Temperatursteigerung sein. Es muß im Fieber noch eine Störung der Wärmeregulation hinzukommen. Während eine Mehrproduktion von Wärme bei intakter Regulation leicht durch Vermehrung der Wärmeabgabe ausgeglichen wird, bleibt im Fieber ein solcher Ausgleich aus, und die Wärmeabgabe ist entweder absolut herabgesetzt oder sie bleibt doch im Verhältnis zur gesteigerten Wärmebildung zurück.

Während des Fieberanstiegs findet man die gesamte Wärmeabgabe fiebernder Tiere bei calorimetrischer Messung herabgesetzt (*Krehl* und *Matthes*[1]). Am Menschen weist schon die Kälte und Blässe der Haut im Schüttelfrost auf die Contraction der Hautgefäße hin, die von *Maragliano*[2] plethysmographisch, von *Geigel*[3] und *Kraus*[4] thermoelektrisch gemessen wurde. Durch partielle Calorimetrie (*C. Rosenthal*[5]) konnte die Verringerung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung an einzelnen Körperteilen erwiesen werden.

Die Körperwärme steigt somit im Fieber durch Einschränkung der Wärmeabgabe bei meist gleichzeitig gesteigerter Wärmebildung. Der Organismus verhält sich, als ob er Wärme sparen müßte; er verbrennt mehr als sonst und gibt möglichst wenig Wärme aus.

Die Fähigkeit zur Wärmeregulierung ist erhalten,

Man könnte daran denken, daß die wärmeregulierenden Centren im Fieber die Herrschaft über die peripheren Apparate der Wärmeabgabe und -bildung überhaupt verloren hätten und daß sie deshalb nicht mehr im stande wären, die Größe der einzelnen Faktoren des Wärmehaushalts einander anzupassen. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Wie die Versuche von *Liebermeister*[6], später von *Stern*[7] am Menschen und zahlreiche Experimente an fiebernden Tieren (*Colasanti*[8], *Finkler*[9], *Lilienfeld*[10] u. a.) erwiesen haben, reagiert nämlich auch der fiebernde Organismus auf Abkühlung durch Steigerung der Wärmeproduktion und auf künstliche Überwärmung durch gesteigerte Wärmeabgabe. Doch ist die Wärmeregulierung nicht mehr eine so vollkommene wie in der Norm, und demgemäß wird die fieberhafte Temperatur durch äußere Eingriffe auch leichter verändert als die normale.

die Regulation aber anders „eingestellt“.

Die Fähigkeit zur Wärmeregulierung ist demnach im Fieber keineswegs verloren gegangen. Wenn dennoch das gegenseitige Verhältnis von Wärmebildung und -abgabe nicht mehr so geregelt wird, daß die normale Körperwärme erhalten wird, wenn vielmehr der fieberhafte Organismus geradezu derart reguliert, daß er seine abnorme Körperwärme festhält, so müssen wir auf ein verändertes Funktionieren der wärmeregulierenden Centren schließen. Dies führte schon *Liebermeister* zu der Formulierung, daß die Wärmeregulation im Fieber auf einen höheren Grad eingestellt sei. In der Tat tritt auf der Höhe des Fiebers eine regulatorische Steigerung der Wärmeabgabe ein. Das über die Norm erwärmte Blut vermag die Wärmcentren

[1] *Krehl* u. *Matthes*, a. a. O.
[2] *Maragliano*, Ztschr. f. klin. Med. 1888, Bd. 14, und 1890, Bd. 17.
[3] *Geigel*, Verhandl. d. Phys.-med. Ges. in Würzburg 1889, Bd. 22, Nr. 1.
[4] *Kraus*, Wiener klin. Wochenschr. 1894, S. 229.
[5] *C. Rosenthal*, Arch. f. Anat. u. Phys. 1888, S. 1.
[6] *Liebermeister*, Path. d. Fiebers. Leipzig 1875, S. 341.
[7] *Stern*, Ztschr. f. klin. Med. 1892, Bd. 20, S. 63.
[8] *Colasanti*, *Pflügers* Arch. 1877, Bd. 14, S. 125.
[9] *Finkler*, *Pflügers* Arch. 1882, Bd. 29, S. 89.
[10] *Lilienfeld*, *Pflügers* Arch. 1883, Bd. 32, S. 293.

wieder zu beruhigen und wirkt ihrer Übererregung entgegen; sonst müßte die Körperwärme ja durch die dauernde Vermehrung der Wärmebildung immer weiter ansteigen. Doch wird die Wärmeabgabe, solange der pathologische Zustand der wärmeregulierenden Centren andauert, nur so weit erhöht, um auf die fieberhafte Temperatur „einzustellen", nicht aber, um die Körperwärme zur Norm zu bringen.

Analogie mit der Gehirnstichhyperthermie.

So ist es heute möglich, zu einer präziseren Vorstellung von der Art der veränderten „Einstellung" der Wärmeregulation im Fieber und ihrer Umstellung (*Filehne*[1]) durch Antipyretica zu gelangen. Hiefür hat sich die Analogie des Infektionsfiebers mit der schon erwähnten Gehirnstichhyperthermie als fruchtbar erwiesen. Die Veränderung der Wärmeregulation ist in beiden Fällen die gleiche. Auch nach mechanischer Reizung an der Stelle des Wärmestiches im Corpus striatum entsteht Steigerung der Wärmeproduktion (*Schultze*[2]) bei einer im Fieberanstieg entweder absolut herabgesetzten oder wenigstens relativ insuffizienten Wärmeabgabe (*Gottlieb*[3], *Richter*[4], *Schultze*[5]). Auch in der Gehirnstichhyperthermie ist dabei die Fähigkeit zur Wärmeregulierung erhalten und tritt bei Veränderungen der Außentemperatur hervor (*Schultze*[6]). Auf der Höhe der Temperatursteigerung ist die Wärmeabgabe wie im Infektionsfieber vermehrt, aber nur soweit es dem Bestreben des Organismus entspricht, seine erhöhte Körperwärme beizubehalten. Der Wärmehaushalt verhält sich also nach Gehirnstich wie im Infektionsfieber.

Unterschiede nach der Entstehung.

Der gleiche pathologische Zustand der Wärmeregulierung ist freilich in den beiden Fällen durch verschiedene Ursachen bedingt. Die Störung durch den Gehirnstich ist eine direkte und deshalb die unkompliziertere; die toxische Veränderung der Wärmeregulierung im Fieber geht dagegen Hand in Hand mit allen anderen Wirkungen der Infektion.

Darauf beruhen gewisse Unterschiede. Während nach Gehirnstich in erster Linie N-freies Material zersetzt wird — nach den Untersuchungen von *Hirsch* und *Rolly*[7] das Glykogen der Leber und der Muskeln — wird beim Infektionsfieber vor allem das aus dem pathologischen Eiweißzerfall freiwerdende N-haltige Material zur Mehrverbrennung herangezogen. Nach dem völligen Verbrauch der Reservestoffe wird der Gehirnstich sogar unwirksam (*Hirsch* und *Rolly*), und darin hat man einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem echten Fieber sehen wollen. Doch hängt der Eintritt und die Größe der Mehrzersetzung auch von der Gegenwart leicht zersetzlichen Materials ab; der Protoplasmazerfall, den die Infektionsgifte einleiten, schafft eben unter allen Umständen N-haltiges Material für die Mehrverbrennung herbei, während dieses Material sonst bei hungernden und stark herabgekommenen Individuen zäher verteidigt wird. Auch diese Verschiedenheit des Gehirnstichs und des Infektionsfiebers ist aber keine prinzipielle. Denn *Krehl* und *Matthes*[8] fanden, daß z. B. im Hungerzustand auch durch Injektion von Albumosen und anderen pyrogenen Substanzen, die sonst aseptisches Fieber erzeugen, keine Temperatursteigerung mehr zu erzielen ist.

---

[1] *Filehne,* Berl. klin. Woch. 1882, Nr. 45, u. 1883, Nr. 6, u. Kongr. f. i. Med. 1885.
[2] *Schultze,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 193.
[3] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[4] *Richter, Virchows* Arch. 1891, Bd. 123, S. 118.
[5] *Schultze,* a. a. O.
[6] *Schultze,* a. a. O., Über die Tonussteigerung der Hautgefäße nach Gehirnstich vgl. *Walbaum,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 153.
[7] *Hirsch* u. *Rolly,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 75, S. 307.
[8] *Krehl* u. *Matthes,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 40, S. 430.

Gehirnstichhyperthermie eine Erregung wärmeregulierender Centren.

Somit spricht alles für die Annahme, daß es sich beim Infektionsfieber und bei der Hirnstichhyperthermie um eine im Grunde gleichartige Beeinflussung der wärmeregulierenden Centren handelt. Diese Parallele ist von Bedeutung für die Fieberpathologie und — wie wir gleich sehen werden — für das Verständnis der Antipyretica, weil wir die Temperatursteigerung nach Gehirnstich zweifellos auf eine Erregung der wärmeregulierenden Centren durch das Trauma zurückführen können. Dies geht vor allem daraus hervor, daß man durch elektrische Reizung mittels einer an der wirksamen Stelle fixierten Elektrode Temperatursteigerung erzielen kann. Die Veränderung der Wärmeregulierung durch Gehirnstich ist also ein Reizungssymptom, und das gleiche werden wir für das Fieber anzunehmen haben. Die „Einstellung auf eine höhere Temperatur" ist danach gleichbedeutend mit einem Zustand pathologisch gesteigerter Erregbarkeit in den wärmeregulierenden Centren.

Fieber: toxische Erregung der gleichen Centren.

Während die Erregung beim Gehirnstich durch mechanischen oder elektrischen Reiz entsteht, handelt es sich im Infektionsfieber um eine toxische Erregung, die man mit den mannigfachen anderen Reizsymptomen des Fiebers in Parallele setzen kann. In beiden Fällen wird die Erregbarkeit der wärmeregulierenden Centren derart verändert, daß sie schon auf einen schwächeren adäquaten Reiz hin, d. h. ohne eine eigentliche Abkühlung, mit Einsparen von Wärme reagieren. Es wird dann mehr verbrannt und die Wärmeabgabe eingeschränkt, als ob der Organismus „frieren" würde. Aber bei der normalen Reaktion gegen Abkühlung dauert der Erregungszustand der Centren nur so lange, als das Einsparen zur Erhaltung der Körperwärme wirklich nötig ist. Im Zustand pathologischer Erregbarkeit wird hingegen der Stoffwechsel so lange angefacht und die Wärmeabgabe so lange eingeschränkt, bis jene Temperaturhöhe erreicht ist, bei der der beruhigende Einfluß der gesteigerten Bluttemperatur der Erregung gerade die Wage hält. Klingt dann im Verlaufe der Erkrankung die erhöhte Erregbarkeit wieder ab, so kehrt auch die normale Reaktionsweise der Centren gegen das überwärmte Blut zurück, und die Wärmeabgabe wird nunmehr so lange gesteigert, bis die normale Körperwärme erreicht ist.

Mit dieser Auffassung des Fiebers als einer dauernden abnormen Erregung wärmeregulierender Apparate ist die Erfahrung nicht im Widerspruche, daß die Körperwärme im Fieber im allgemeinen labiler ist als in der Norm. Ein analoges Verhalten gereizter Organe findet sich oft genug[1]; man könnte die geringere Resistenz des fiebernden Organismus gegen abkühlende Einflüsse als den Ausdruck leichter Ermüdbarkeit der gereizten Centren auffassen.

Pyrogene Stoffe.

Nach dem Gesagten muß das Wesen der pyrogenen Substanzen in einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung des wärmeregulierenden Apparats gesucht werden. Die Invasion von Krankheitserregern ruft Fieber hervor, solange der Organismus mit seinen Schutzstoffen (Antitoxinen, Bakteriolysinen etc.) den Kampf gegen die artfremden Zellen zu führen vermag; unterliegt er, so sinkt die Körperwärme im Kollaps. Es ist daher wahrscheinlich, daß die bei dem Zugrundegehen der Erregerzellen freiwerdenden Substanzen als pyrogene Stoffe wirken, die die wärmeregulierenden Hirncentren erregen und bei schwerer

[1] *Loewi*, Ergebnisse der Physiologie 1904, III, 1, S. 332.

Vergiftung lähmen. Auch von außen eingeführtes artfremdes Eiweiß erzeugt bei seinem Zerfall Temperatursteigerung; unter den besonderen Umständen der „Überempfindlichkeit“ gegen artfremdes Eiweiß äußert sich dies als Anaphylaxiefieber. Selbst die Zerfallsprodukte der arteigenen Zellen sind pyrogene Stoffe, z. B. die Albumosen (*Krehl* u. *Matthes*[1]). Durch Erregung von Zellzerfall oder Eiweißzerfall scheinen zahlreiche Substanzen, namentlich bei intravenöser Einführung und im Zustand von Überempfindlichkeit, „aseptisches Fieber“ zu erzeugen (*Krehl*[2]). Der Mechanismus dieser Vorgänge ist noch nicht näher aufgeklärt. Doch ist es nicht unwahrscheinlich, daß eine Erregung oder Erregbarkeitssteigerung im Gebiete des sympathischen Nervensystems, dem eben auch die thermogenetischen Centren angehören dürften, als Ursache eine Rolle spielt[3]. Dafür spricht, daß ein nachweisbar gerade an den Sympathicuscentren elektiv angreifendes Gift, das Tetrahydronaphthylamin (vgl. S. 161), in hohem Grade temperatursteigernd wirkt[4] und daß auch sonst manche central erregenden Gifte, wie das Coffein[5], das Cocain u. a. — auch abgesehen von der sekundären Wirkung etwa eintretender Krämpfe — zur Erhöhung der Körperwärme führen: alles Gifte, nach denen auch andere Symptome von Erregung des sympathischen oder von Schwächung des antagonistischen parasympathischen Systems (Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung, psychische Erregung etc.) beobachtet werden. Daß dagegen andere, ebenfalls central erregende, d. h. krampfmachende Gifte, wie Santonin, Pikrotoxin, Anilin, Phenol u. a., die Körpertemperatur nicht steigern, sondern unter Umständen sogar stark herabsetzen (vgl. S. 520), spricht nicht gegen eine solche Auffassung, sondern bestätigt eher unsere Deutung; denn diese Gifte haben nicht die erwähnten Wirkungen auf die sympathischen Nerven, sondern erregen im Gegenteil die diesen antagonistischen parasympathischen Centren (Pulsverlangsamung, Pupillenverengerung, psychische Betäubung etc.). Es liegt nahe, den Angriffspunkt dieser temperaturherabsetzenden Krampfgifte in das hypothetische Hemmungscentrum für die Wärmebildung zu verlegen (*Harnack*[6]) und dasselbe als ein parasympathisches anzusehen (*H. H. Meyer*[7]). Endlich erzeugt auch das typische Sympathicusgift, das Adrenalin, unter Umständen sehr erhebliche Temperaturerhöhung (*Eppinger, Falta* u. *Rudinger*[8]). Es liegt nahe, die Ursache dieses Adrenalinfiebers in der centralen oder peripheren Erregung des sympathischen Nervensystems zu suchen. Beim Hungertier und in der Narkose wirkt Adrenalin nicht temperatursteigernd; Kalksalze, die die Erregbarkeit der adre-

[1] *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 437.

[2] *Krehl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 222.

[3] Vgl. dazu *Barbour* u. *Prince*, l. c. Über Sympathicusfieber und Hitzschlag: *W. Cramer*, Brit. Journ. exp. Path. 1920, Bd. 1.

[4] *R. Stern*, *Virchows* Arch. 1889, und 1890, Bd. 115 u. 121. *Cloetta* u. *Waser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 436. Vgl. auch *Isenschmid*, Münch. med. Woch. 1914, Nr. 31.

[5] *Barbour* u. *Wing*, Journal of Pharmacol. and exp. Therap. 1913, Bd. 5.

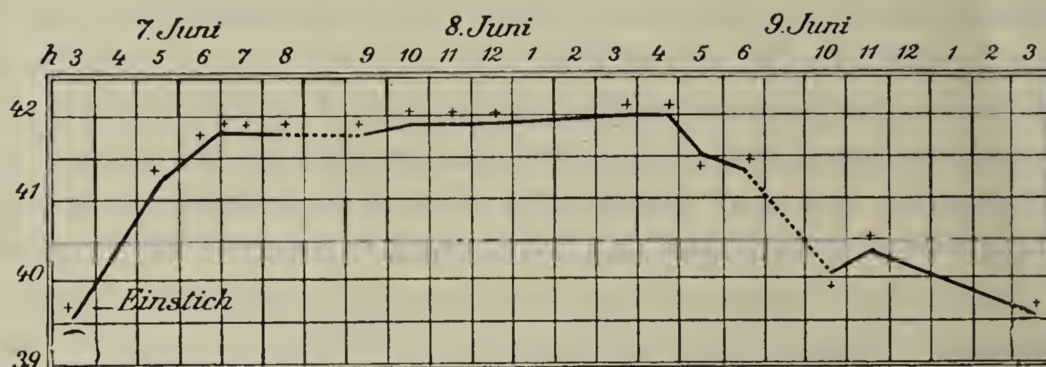
[6] *Harnack* u. *Schwedmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 151; *Zutz*, ebenda 1897, Bd. 38, S. 397.

[7] *H. H. Meyer*, Referat a. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

[8] *Eppinger*, *Falta* u. *Rudinger*, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 66.

nalinempfindlichen Apparate mindern, unterdrücken auch das Adrenalinfieber[1]. Ganz ähnlichen Typus zeigt nach neueren Untersuchungen von *Freund*[1] das Kochsalzfieber. Es wurde zuerst nach Einführung größerer Salzmengen an Säuglingen beobachtet (*Finkelstein, Schloß*[2]), läßt sich aber auch beim Erwachsenen etwa in der Hälfte der Fälle (*Bingel*[3]) und noch leichter am Tiere experimentell hervorrufen. Da Kalksalze das Kochsalzfieber bekämpfen und da es ausbleibt, wenn man zugleich mit der NaCl-Vermehrung auch die anderen Serumsalze in entsprechender Menge vermehrt[1], so ist das Kochsalzfieber als Störung des Ionengleichgewichtes, u. zw. wahrscheinlich als Folge einer relativen Verminderung der Kalksalze im Blute anzusehen[4]. Danach wäre auch dieses Fieber Ausdruck einer Erregung des sympathischen Nervensystems.

Fig. 76.



Unbeeinflußter Verlauf der Gehirnstichhyperthermie.

Antipyrese, Beruhigung der Centren. Die Auffassung der Temperatursteigerung als Folge der Übererregbarkeit wärmeregulierender Centren kann zur Erklärung der antipyretischen Arzneiwirkung dienen. Es ist dabei zweckmäßig, von der Gehirnstichhyperthermie, der einfacheren Störung, auszugehen (*Gottlieb*[5]). Läßt man die Temperatursteigerung nach Gehirnstich, z. B. bei Kaninchen, unbeeinflußt verlaufen, so zeigt die Kurve den Charakter einer Febris continua (Fig. 76).

Nachdem eine anfängliche, durch den Chok der Operation bedingte Senkung der Körperwärme vorübergegangen ist, steigt dieselbe innerhalb weniger Stunden zu einer oft sehr bedeutenden Höhe und hält sich, ohne irgend erhebliche Schwankungen aufzuweisen, 12—24 Stunden lang auf etwa 41 oder 42° C, um dann ganz allmählich wieder zur Norm zurückzukehren.

Im übrigen zeigen die Kaninchen dabei keinerlei Störung, fressen und sind munter. In diesem sehr regelmäßigen Verlaufe der Temperaturkurve erzeugt eine Gabe Antipyrin einen scharfen Einschnitt (vgl. Fig. 77, S. 527).

Die Körperwärme wird durch 0·5 Antipyrin nach 1—2 Stunden ohne Nebenwirkungen zur Norm gebracht, nach etwa 2 Stunden beginnt sie aber wieder anzusteigen und erreicht mit dem Abklingen der Arzneiwirkung nach etwa 6—8 Stunden wieder die alte Höhe.

---

[1] *Freund,* Münchner med. Woch. 1911, Nr. 6, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 312.

[2] *Finkelstein,* Deutsche med. Woch. 1909, S. 491; *Schloß,* Biochem. Ztschr., Bd. 17 u. 22; *Schaps,* Berliner klin. Woch. 1907, S. 597.

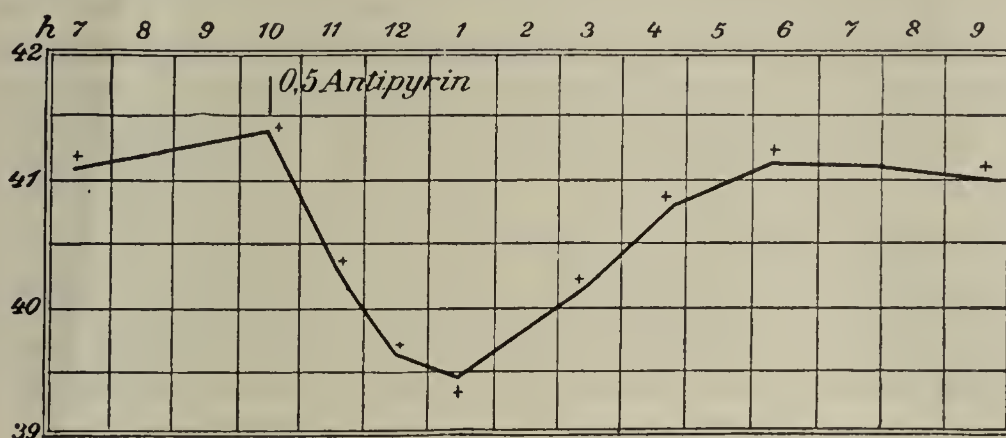
[3] *Bingel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 64, S. 1.

[4] *Starkenstein,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 77, S. 45; *Stransky,* ebenda 1914, Bd. 78, S. 122.

[5] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 26, S. 419.

Je weiter die durch den Gehirnstich gesetzte Erregung bereits abgeklungen ist, desto leichter wird die veränderte „Einstellung" durch das Antipyreticum „umgestellt"; auf der Höhe also und im absteigenden Schenkel der Kurve ist Antipyrin stärker wirksam als während des raschen Temperaturanstieges. Ganz so wie Antipyrin verhalten sich die anderen zur gleichen pharmakologischen Gruppe gehörigen Substanzen.

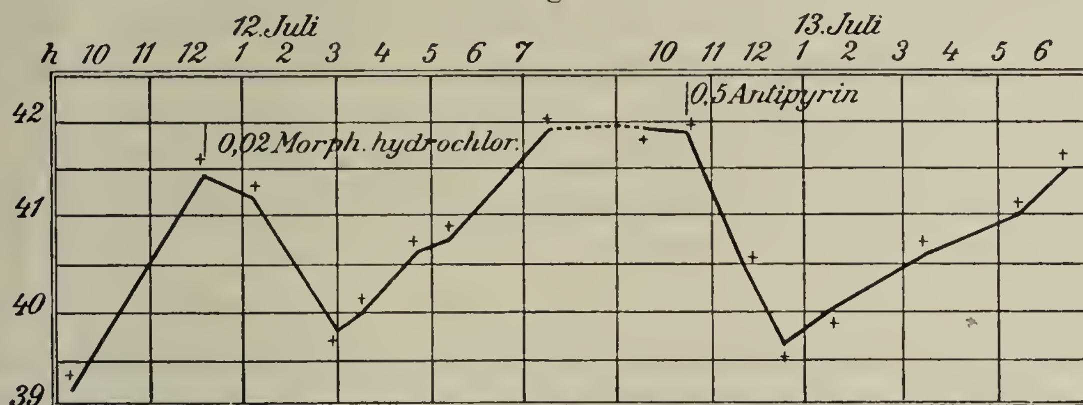
Fig. 77.



Wirkung des Antipyrins bei Gehirnstichhyperthermie.

Für die Deutung dieser Erscheinungen ist es entscheidend, daß wir die Temperatursteigerung nach Gehirnstich als ein Erregungsphänomen anzusehen haben, und daß anderseits alle typischen Antipyretica Substanzen von narkotischem Charakter sind. Somit dürfen wir schließen, daß die Antipyretica ihre Wirkung einer Beruhigung

Fig. 78.



Wirkung von Morphin und Antipyrin bei Gehirnstichhyperthermie.

der pathologisch erregten wärmeeinsparenden Centren verdanken. Dieser Schluß wurde besonders nahegelegt durch die Beobachtung, daß auch andere, unzweifelhaft lähmende Gifte, z. B. kleine Morphingaben an dem für dieses Gift sehr unempfindlichen Kaninchen die Gehirnstichhyperthermie herabsetzen (vgl. Fig. 78). Es stimmt mit der Annahme des centralen Angreifens der Antipyretica überein, daß ihre antipyretische Wirkung, wie *Isenschmid*[1] nachgewiesen hat, an Tieren versagt, die man vorher durch Abtrennung der Wärmecentren ihrer Wärmeregulation beraubt hat. Unter solchen Umständen treten dann nur noch die Stoffwechselwirkungen der Antipyretica hervor.

Der centrale Angriffspunkt dieser Substanzen wird weiterhin dadurch erwiesen, daß auch ihre intracerebrale Einführung in der Nähe der wärmeregulierenden Orte die Körperwärme prompt herabsetzt und daß bei derart lokaler Applikation der Gifte schon so viel

[1] *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.

kleinere Gaben als vom Blute aus wirksam sind, daß nur der direkte Kontakt, d. h. die am Orte des Angriffspunktes hergestellte Konzentration den Erfolg erklärt[1].

Nach mäßigen Gaben der Antipyretica beschränkt sich ihre Wirkung auf die thermogenetischen, wärmeeinsparenden Centren; erst größere Gaben verringern auch die Reaktion des Organismus gegen Überhitzung, setzen also auch die Erregbarkeit der abkühlenden Centren herab. Die Antipyretica sind also Narkotica für die wärmeeinsparenden Hirncentren. Ihr narkotischer Grundcharakter äußert sich nicht allein in der Beruhigung der Wärmeregulation; ebenso deutlich ist die schwach lähmende Wirkung der Antipyretica auf die sensible Sphäre der Großhirnrinde. Sie erzeugen demgemäß an Tieren einen mehr oder weniger ausgesprochenen Zustand von Schläfrigkeit und herabgesetzter Sensibilität. Vor allem hat aber die klinische Erfahrung gelehrt, daß die Antipyretica sämtlich zugleich sog. „Analgetica" und „Sedativa" sind, d. h. schwache Narkotica für sensible Großhirnfunktionen.

Narkotischer Grundcharakter der Antipyretica.

Das Zusammentreffen der antipyretischen und der sedativen Wirkung bei allen Mitteln dieser Gruppe ist nach dem Erörterten kein Zufall. Beide Eigenschaften sind der Ausdruck einer schwachen Großhirnnarkose, als deren elektive Angriffspunkte wir einerseits, ähnlich wie beim Morphin, die schmerzempfindenden Centren der Großhirnrinde und anderseits die im Fieber übererregten wärmeregulierenden Centren anzusehen haben. *Schmiedeberg*[2] nennt die Mittel der Antipyringruppe deshalb treffend „Fiebernarkotica". Dadurch wird diese Gruppe von Arzneisubstanzen auch insoferne richtig charakterisiert, als die heutige Medizin sie beim Fieber nur selten in der Absicht anwendet, die Temperatursteigerung als solche zu bekämpfen, sondern in erster Linie von ihrer beruhigenden Wirkung auf alle centralen Fiebersymptome Nutzen erwartet.

Er tritt erst bei übererregten Centren hervor.

Mit der Auffassung der Antipyretica als Beruhigungsmittel für die wärmeregulierenden Centren steht es im Einklang, daß die Gaben, welche das Fieber bereits wirksam bekämpfen, die Körperwärme Gesunder unbeeinflußt lassen. Große Gaben erniedrigen auch diese. Die stärkere Wirksamkeit an dem fieberhaft erregten Centrum erklärt sich durch die allgemeine Erfahrung, daß nervöse Centren im Zustande einer dauernden Übererregbarkeit meist auch zugleich ermüdbarer sind und narkotischen Wirkungen leichter zugänglich werden. Ähnliches beobachtet man z. B. in ausgeprägtem Maße auch bei der Übererregbarkeit der Reflexcentren in der Strychninvergiftung.

Kollaps eine Lähmung der Wärmeregulation.

Eine eigentliche Lähmung der Wärmeregulation ist von der geschilderten therapeutischen Wirkung der Antipyretica wohl zu unterscheiden. Nach wirksamen Gaben z. B. von Antipyrin regulieren Versuchstiere noch ganz gut auf Veränderungen der Außentemperatur, wenn auch nicht so prompt wie unbehandelte Tiere. Erst nach sehr viel größeren Gaben geht das Regulierungsvermögen verloren. Dies

---

[1] *Barbour* u. *Wing*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1913, Bd. 5; *Hashimoto*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 370 u. 394.

[2] *Schmiedeberg*, Grundriß d. Pharmakologie. Leipzig 1909.

ist eine Teilerscheinung des Kollapses, den die Substanzen in größeren Mengen hervorrufen.

Tiefes Sinken der Körperwärme im Kollaps mit fortschreitender Lähmung der Wärmeregulation erzeugen besonders die Narkotica: Alkohol, Chloralhydrat, Amylenhydrat[1], Veronal u. s. w. in toxischen Dosen, große Morphingaben, sowie im Tierexperiment auch die central lähmenden Magnesiumsalze[2]. Von toxikologischer Wichtigkeit ist der Verlust der Wärmeregulierung und das Sinken der Körperwärme in der Phenolvergiftung[3]. Auch Substanzen, die der Antipyringruppe nahestehen, wie das salicylsaure Natron, ja auch Glieder der Antipyringruppe selbst können bei Überschreitung erlaubter Gaben oder besonderer Überempfindlichkeit Kollaps hervorrufen. Der Temperaturabfall im Kollaps unterscheidet sich aber durch ein anderes Bild und durch die verschiedene Art seines Zustandekommens von der elektiven antipyretischen Wirkung. Im Kollaps wird der Puls klein und weich, die Extremitäten werden kühl, die Kreislaufsgeschwindigkeit sinkt durch Lähmung der Vasomotoren. Dabei kommt es zu fortschreitender Verminderung der Wärmebildung[4] in den Stoffwechselstätten und zu einer Lähmung der gesamten Wärmeregulation. Toxische Gaben der Narkotica und Kollaps machende Gifte erzeugen die Abnahme der Körpertemperatur nicht durch eine elektive Beruhigung der thermogenetischen wärmeeinsparenden Centren, sondern durch Versagen des gesamten wärmeregulierenden Apparates: auch das „Kühlcentrum“ wird unerregbar, so daß die Tiere in diesem Zustande leichter zu überhitzen sind als normale. Die Lähmung der gesamten Wärmeregulation führt zum Sinken der Körpertemperatur durch unkompensierten Wärmeverlust.

Eine Reihe früher viel gebrauchter Fiebermittel, z. B. Veratrin und die Aconitpräparate, wirken sicherlich wie unsere modernen Antipyretica gleichfalls elektiv auf die übererregten wärmeregulierenden Centren. Aber im Gegensatze zu diesen kommt ihre Wirkung wahrscheinlich nicht durch Narkose des Wärmcentrums zu stande, sondern durch Erregung des centralen parasympathischen hemmenden Apparates (*H. Meyer*[5]).

Auch die Fiebergifte erzeugen besonders leicht Kollaps. Experimente von *Lilienfeld, Krehl, Matthes*[4] u. a. haben erwiesen, daß pyrogene Substanzen in kleinen Gaben Temperatursteigerung hervorrufen, in großen Temperaturabfall unter Herabgehen der Wärmebildung und der Wärmeabgabe. Das Fieber haben wir als Symptom der Erregung des Wärmcentrums durch die geringeren Mengen der Fiebergifte anzusehen, den Kollaps aber als ein Lähmungssymptom.

Wärmeentziehung im Fieber.

Im Anschluß an die stärkere Beeinflussung der Körperwärme Fiebernder durch arzneiliche Antipyretica wollen wir die ganz analogen Verhältnisse bei der Wirkung kalter Bäder streifen. Bei mäßiger Wärmeentziehung, wie sie bei hydrotherapeutischen Maßnahmen in Betracht kommt, sinkt die Körperwärme beim Gesunden überhaupt nicht; anfangs steigt sogar die Binnentemperatur des Körpers ganz kurze Zeit (*Liebermeister*[6]), weil die Contraction der Hautgefäße das Blut aus jenem Gebiet verdrängt, in dem es abgekühlt wird, und erst in der sog. primären Nachwirkung sinkt die Körperwärme unbedeutend ab, wenn die Gefäße nach dem Bade erschlaffen und nun eine größere Blutmenge als in der Norm durch die abgekühlte Haut hindurchfließt. Die physikalische Regulation

[1] *Harnack* u. *Meyer*, Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 24.
[2] *Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 79, S. 285.
[3] *Harnack*, Therap. Monatsschr. 1894, S. 101.
[4] Über den Wärmehaushalt im Kollaps vgl. *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 299.
[5] *H. Meyer*, Referat a. d. 30. Kongr. f. inn. Medizin 1913.
[6] *Liebermeister*, Pathologie des Fiebers, a. a. O.

durch Verengerung der Hautgefäße und die chemische Regulation durch gesteigerte Verbrennung stickstofffreier Substanzen genügen also in der Norm, um die Körperwärme, abgesehen von ganz geringfügigen Schwankungen, konstant zu erhalten. Freilich hat auch das Regulationsvermögen des Gesunden eine Grenze; wenn die Temperatur des Bades eine übermäßig niedrige und seine Dauer eine sehr lange ist, so sinkt auch die Körperwärme Gesunder, u. zw. leichter bei kleinen und schlechtgenährten als bei großen und fettreichen Individuen. Beim Fiebernden wird hingegen die Körperwärme schon durch ganz mäßige Abkühlungen weit ausgiebiger herabgedrückt und bleibt oft stundenlang niedriger als vorher. Wir finden also im Fieber der Wärmeentziehung gegenüber das gleiche Verhalten einer größeren Labilität der Wärmeregulation wie gegenüber der arzneilichen Antipyrese. Ähnlich wie bei der Einwirkung von Antipyrin wird die Wärmeproduktion des Fiebernden auch bei der Wärmeentziehung in geringerem Maße gesteigert als beim Gesunden; insbesondere in der Zeit der Nachwirkung, welche die tiefste Temperatursenkung herbeiführt, erweist sich die chemische Wärmeregulation des Fiebernden leichter insuffizient. Es wirkt dabei mit, daß in vielen fieberhaften Zuständen auch die Gefäßnervencentren besonders leicht ermüden und daß die Hautgefäße nach ihrer Contraction im Bade ihren Tonus in der Nachwirkung besonders ausgiebig und für längere Zeit verlieren[1].

Direkte Wirkungen der Antipyretica auf Wärmebildung und Wärmeabgabe.

Wir haben bisher nur den Hauptangriffspunkt der Antipyretica, die centrale Wärmeregulation in Betracht gezogen. Die Wirkung der Antipyretica beschränkt sich aber nicht auf die wärmeregulierenden Centren allein; vielmehr greifen die verschiedenen Substanzen auch durch direkte Beeinflussung der Wärmeabgabe oder der Wärmebildung unabhängig von der centralen Wärmeregulierung in den Wärmehaushalt ein. Danach können wir zwei Gruppen der Antipyretica unterscheiden. Die Mittel der Antipyringruppe rufen Hautgefäßerweiterung hervor und steigern dadurch direkt die Wärmeabgabe. Das Chinin hingegen beschränkt durch eine direkte Wirkung auf die Stoffwechselstätten die Wärmebildung in den Geweben. Doch kann die Entfieberung nach dem, was oben über die Wärmeregulation ausgeführt wurde, nur durch Einwirkung auf die Centren verursacht sein. Denn Steigerung der Wärmeabgabe allein, z. B. durch Anregung der Schweißsekretion, bleibt ohne Wirkung auf die Körpertemperatur; diese wird vielmehr durch das normal funktionierende Regulationscentrum leicht wieder richtig eingestellt. Ebensowenig vermag eine starke Herabsetzung der Verbrennungen, z. B. im Hunger, die Körpertemperatur erheblich zu verringern. Somit kann auch weder die verstärkte Wärmeabgabe nach Antipyrin, noch die verminderte Wärmebildung nach Chinin die eigentliche Ursache der Entfieberung sein. Wohl aber werden durch diese auf die Erfolgsorgane des Wärmehaushaltes gerichtete Wirkungen die Vorgänge bei der Entfieberung mit bedingt.

[1] *Krehl,* Pathologische Physiologie, a. a. O.

Wirkung der Antipyringruppe auf die Wärmeabgabe.

Entfieberung durch Antipyrin.

Wenn das Antipyrin nur auf die centrale Wärmeregulation einwirken und die Übererregbarkeit der Centren zur Norm herabführen würde, ohne dabei selbständig in den Wärmehaushalt einzugreifen, so wäre zu erwarten, daß sich der Organismus bei der Antipyrinwirkung in gleicher Weise seiner überschüssigen Wärme entledigt wie bei der spontanen Entfieberung. Bei dem spontanen Temperaturabfall geht die Wärmebildung zur Norm oder sogar unter dieselbe herab (*Krehl* und *Matthes*[1]), vor allem aber wird die Wärmeabgabe beeinflußt, so daß die kritische Entfieberung bei Infektionskrankheiten bekanntlich unter ausgeprägter Hautgefäßerweiterung und unter starken Schweißen erfolgt. Das gleiche ist zu erwarten, wenn eine Antipyringabe den Erregungszustand der Centren zur Norm „zurückgestellt" hat. In der Tat entspricht der Wärmehaushalt bei der Entfieberung durch Antipyrin in vielen Fällen diesem Schema (*Stühlinger* u. a.[2]).

Kompensatorischer Ausgleich des Wärmeverlustes nach Antipyrin.

So verhält es sich aber nicht immer. Es hängt dies mit der Eigenschaft des Antipyrins zusammen, die Hautgefäße auch unabhängig von der Wärmeregulation und darüber hinaus zu erweitern. Es wirkt auch beim Gesunden in diesem Sinne, u. zw. schon in Gaben, welche die Körperwärme noch nicht herabsetzen, die also den Erregungszustand der widerstandsfähigeren Wärmeregulation des Gesunden noch nicht zu verändern vermögen. Durch die Hautgefäßerweiterung steigt der Wärmeverlust also auch beim Gesunden; wenn die Körperwärme dennoch nicht absinkt, so hat dies seinen Grund in einer kompensatorischen Steigerung der Wärmebildung, die bei normal funktionierender Wärmeregulation der Veränderung der Körperwärme entgegenwirkt[3]. Durch diese kompensatorische Mehrverbrennung erklärt sich auch die oft bedeutende Zunahme der Stickstoffausscheidung, die Antipyrin und verwandte Stoffe bei prompt regulierenden gesunden Menschen hervorrufen; beim schlecht regulierenden Kaninchen tritt dies viel weniger deutlich hervor. Erst durch sehr viel höhere Dosen, als sie therapeutisch gegen das Fieber gebraucht werden, wird beim gesunden Menschen die prompte Wärmeregulation durchbrochen; solche große Gaben Antipyrin schwächen die Regulierung, so daß dann nicht mehr so viel nachgeheizt wird, als Wärme nach außen verloren geht, und die Körperwärme infolgedessen sinkt.

Das geschilderte Bestreben des normalen Organismus, gegen den durch das Antipyrin verursachten Wärmeverlust anzukämpfen, macht sich nun auch in vielen Fällen beim Temperaturabfall Fiebernder geltend und führt, ähnlich wie beim Gesunden, zu einer kompensatorischen Steigerung der Wärmebildung. Dieselbe ist nicht gleichgültig, denn sie bedeutet eine Konsumption von Körpermaterial. Beim Fiebernden ist allerdings die Gegenregulierung gegen den Wärmeverlust oft gering[4], und die mit der Entfieberung als solcher verknüpfte Verminderung der Wärmebildung überwiegt. Nach Art des Schemas Fig. 79 auf S. 518 läßt sich danach die Entfieberung durch Antipyrin in folgender Weise (s. Fig. 79 auf S. 532) darstellen.

Hautgefäßerweiterung.

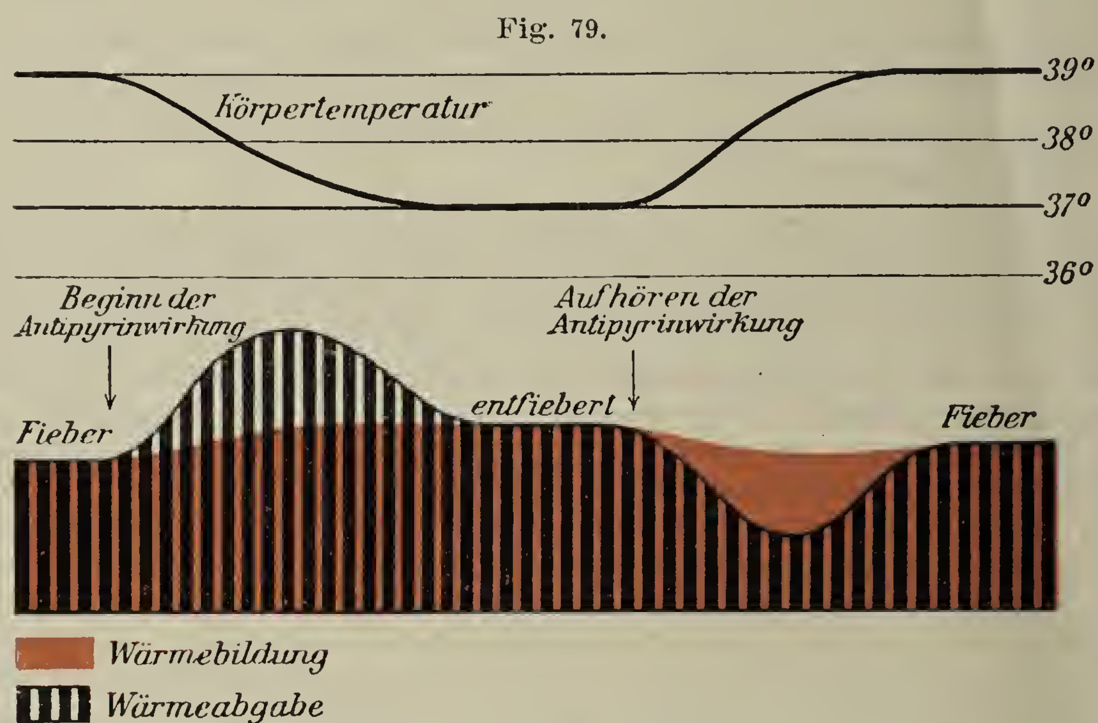
Antipyrin und die ihm verwandten Stoffe erniedrigen die Körperwärme auf dem Wege gesteigerter Wärmeabgabe. Eine direkte, von der Wärmeregulation unabhängige Herabsetzung der Wärmebildung wie nach Chinin läßt sich nach Antipyrin nicht nachweisen[5]. Die Zunahme

---

[1] *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 284.
[2] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 167.
[3] Vgl. *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[4] *Riethus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 239.
[5] Vgl. auch *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10, sowie *Barbour* u. *Deming*, Journal of Pharmacology and exp. Therap. 1913, Bd. 5, S. 149.

der Wärmeabgabe ergibt sich schon durch die unmittelbare Beobachtung der heißen und geröteten Haut; überdies wurde sie durch *Geigel*[1] auf thermoelektrischem Wege, durch *Maragliano*[2] mittels des Plethysmographen nachgewiesen. Die Hautgefäßerweiterung ist dabei nicht Teilerscheinung einer allgemeinen Abnahme der Gefäßspannung, vielmehr handelt es sich um einen Antagonismus in dem Verhalten der Hautgefäße und der Gefäße der inneren Organe. Da somit der allgemeine Blutdruck unverändert oder sogar gesteigert ist, so werden reichliche Mengen von Blut durch das erweiterte Gefäßgebiet der Haut geleitet, woselbst das fieberwarme Blut die überschüssige Wärme nach außen abgibt. Die Zunahme der Wärmeabgabe ist sowohl an Tieren[3] als auch durch partielle Calorimetrie am Menschen erwiesen worden[4].

Fig. 79.



Entfieberung durch Antipyrin.
Steigerung der Wärmeabgabe, geringe kompensatorische Zunahme der Wärmebildung.

Sie unterstützt die Wirkung auf die Wärmeregulation.

Es muß nochmals hervorgehoben werden, daß die geschilderte Vermehrung der Wärmeabgabe durch Antipyrin nicht die eigentliche Ursache seiner antipyretischen Wirkung ist. Die Steigerung der Wärmeabgabe, die nach calorimetrischen Messungen selten 20—30% der Norm übersteigt, wäre viel zu gering, um eine normal eingestellte Wärmeregulierung zu durchbrechen. Deshalb tritt am gesunden Menschen trotz vermehrter Wärmeabgabe keine Veränderung der Körperwärme ein. Bei der leichteren Beeinflußbarkeit der im Fieber zugleich übererregten und erschöpften Centren genügen aber sogar kleinere Gaben, um die wärmeregulierenden Centren zu beruhigen. In dieser Beruhigung der Wärmeregulation ist die eigentliche Ursache der Antipyrese zu sehen; durch die auch direkt vermehrte Wärmeabgabe werden nur gleichsam die Wege eröffnet, auf denen die überschüssige Wärme entfernt wird.

---

[1] *Geigel*, Verh. d. Physik.-med. Ges. in Würzburg 1889, Bd. 22, Nr. 1.
[2] *Maragliano*, Ztschr. f. klin. Med. 1880, Bd. 14, S. 309.
[3] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167, und *Richter*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123.
[4] *C. Rosenthal*, *Dubois'* Arch. 1888, S. 1.

Wirkung des Chinins auf die Wärmebildung.

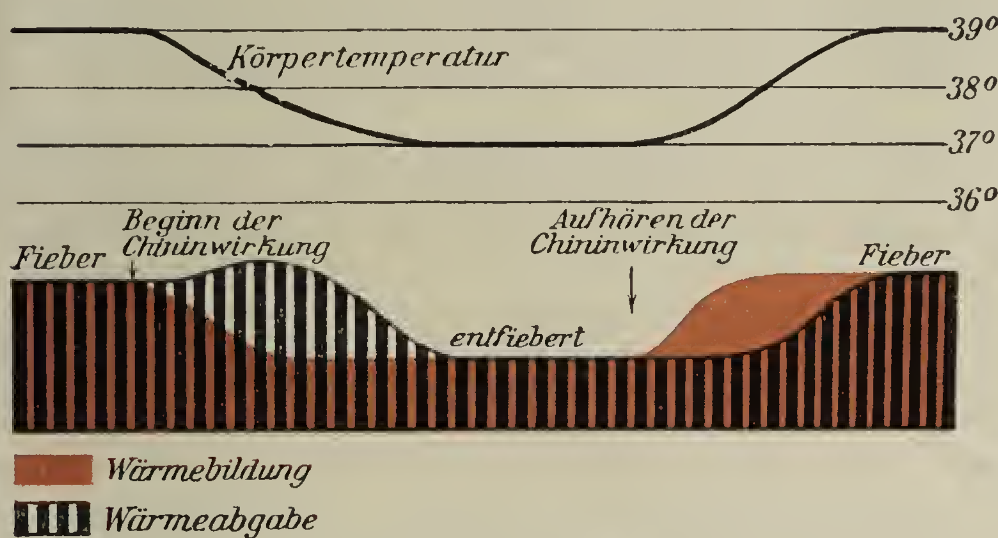
Die Körpertemperatur gesunder Menschen und Tiere wird durch Chinin entweder gar nicht oder nur sehr unbedeutend herabgesetzt, selbst durch größere als die im Fieber wirksamen Gaben (*Stühlinger*[1]). Nach kleinen Chinindosen steigt die Eigenwärme sogar in nicht seltenen Fällen an (*Jansen*[2], *Friedmann*[3]). Man kann diese paradoxe Wirkung auch nach anderen Antipyreticis beobachten. Ihre Erklärung ist nicht mit Sicherheit zu geben.

Chinin schränkt die Wärmebildung in den Geweben ein

Verfolgt man die Chininwirkung an Tieren calorimetrisch, so zeigt es sich, daß das Heruntergehen der Eigenwärme im wesentlichen durch eine Einschränkung der Wärmebildung erfolgt[4]. Dabei ist die Wärmeabgabe in geringem Grade gesteigert (*Stühlinger*[5]). Die Entfieberung durch Chinin läßt sich demnach nach Art des Schemas auf Seite 518 in folgender Weise darstellen (Fig. 80).

Die Einschränkung der Wärmebildung durch Chinin ist eine primäre. Sie tritt auch nach Abtrennung der wärmeregulierenden Orte durch Halsmarkdurchschneidung ein. *Krehl* u. *Matthes*[6] und neuerdings *Isenschmid*[6] untersuchten den Wärmehaushalt derart operierter Kaninchen und fanden eine erhebliche Abnahme der Wärmebildung nach Chinin, während Antipyrin ohne jeden Einfluß blieb. Antipyrin wirkt eben nur durch das Nervensystem auf den Wärmehaushalt; Chinin aber schränkt auch nach Ausschaltung aller centralen Einflüsse den Stoffwechsel in den Geweben ein. Demgemäß wird auch die Wärmebildung in überlebenden Geweben durch Chinin verringert; dies wird durch die Beobachtung von *Binz*[7] bewiesen, daß bei Kontrolltieren nach Halsmarkdurchschneidung und bei behindertem Wärmeverlust eine sehr bedeutende postmortale Temperatursteigerung eintritt, während sie bei chininvergifteten fehlt oder sehr gering ist.

Fig. 80.



Entfieberung durch Chinin.
Abnahme der Wärmebildung und geringe Zunahme der Wärmeabgabe.

---

[1] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 166.
[2] *Jansen*, Inaug.-Diss. Dorpat 1872.
[3] *Friedmann*, Inaug.-Diss. Erlangen 1890.
[4] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[5] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 166.
[6] Zitiert nach *Stühlinger*, a. a. O., S. 187; *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.
[7] Vgl. die älteren Beobachtungen über die Beeinflussung der Körperwärme durch Chinin unter diesen Bedingungen von *Naunyn* u. *Quincke*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1869, S. 571, und *Binz*, *Virchows* Arch. 1870, Bd. 51, S. 152.

Ebenso wird die Säurebildung in dem aus der Ader gelassenen Blute gehemmt (*Binz*[1]), und die Hippursäuresynthese bei der Durchblutung der überlebenden Niere mit Benzoesäure und Glykokoll durch kleine, dem Blute zugesetzte Chininmengen verhindert (*A. Hoffmann*[2]). In ähnlicher Weise werden wohl auch andere Vorgänge der Oxydation, Spaltung und Synthese in den Stoffwechselstätten — vielleicht durch die Wirkung des Chinins auf die dabei tätigen intracellulären Fermente[3] — gehemmt (vgl. Stoffwechsel S. 457). Eine direkte Verminderung der Wärmebildung in den Geweben ist die Folge.

und beruhigt die erregten wärme-regulierenden Centren.

In der Beeinflussung des Stoffwechsels kann man jedoch die Ursache der antipyretischen Wirkung nicht sehen; denn wenn das Chinin auch die Gesamtgröße der wärmebildenden Prozesse herabsetzt, so ist diese Abnahme immer eine so geringe, daß sie bei normal funktionierender Wärmeregulation durch entsprechende Beeinflussung der Wärmeabgabe leicht ausgeglichen werden könnte. Die Entfieberung durch Chinin muß also noch eine andere Ursache haben. Wir sehen dieselbe dort, wo sie nicht wie bei Malaria eine specifische ist, in einer dem Antipyrin analogen Wirkung, also in einer Beruhigung der wärmeregulierenden Centren. Nur ist diese centrale Wirkung beim Chinin ungleich schwächer ausgeprägt als bei der Antipyringruppe. Dies geht schon aus dem Verhalten der Gehirnstichhyperthermie gegen Chinin hervor; sie wird von Chinin nur in dem absteigenden Teile der Temperaturkurve erniedrigt, wenn die Hyperthermie schon an und für sich die Tendenz zum Abklingen aufweist. Chinin wirkt also weit weniger auf die Wärmeregulation als Antipyrin (*Gottlieb*[4]). Demgemäß setzt es auch die Körperwärme des Gesunden in nichtvergiftenden Gaben kaum herab und wird erst bei der labileren Wärmeregulation, im Fieber, wirksam.

Entfieberung durch Chinin.

Der Temperaturabfall erfolgt wie bei der normalen Entfieberung durch Steigerung der Wärmeabgabe und durch Verminderung der Wärmebildung. Das Chinin unterstützt also durch seine gelinde Wirkung auf die wärmeregulierenden Centren die spontane Entfieberung und führt dadurch indirekt zur Steigerung der Wärmeabgabe. Dadurch verwischt sich praktisch der Gegensatz seines Verhaltens zu dem des Antipyrins. Doch kommt bei der Entfieberung auch die direkte Einschränkung der Wärmebildung durch die Stoffwechselwirkung des Chinins zur Geltung[5], und da das Chinin in erster Linie den Eiweißstoffwechsel beschränkt, so spart der Organismus sein wertvollstes Material.

Man kann jedoch keineswegs alle Fieber mit mäßigen Chiningaben bekämpfen. Die ausgeprägtere Chininwirkung bei bestimmten Infektionsfiebern, z. B. Typhus[6], ist vielleicht gegen die Fieberursache gerichtet, ähnlich wie die specifische Wirkung bei Malaria (vgl. ätiotrope Mittel S. 594).

Salicylsäure.

Das salicylsaure Natron scheint eine Mittelstellung zwischen dem Chinin und der Antipyringruppe einzunehmen. Mit dem Chinin hat es gemeinsam, daß wir beim akuten Gelenkrheumatismus und bei

[1] *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 1, S. 18.
[2] *Hoffmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7, S. 233.
[3] Vgl. *Laqueur*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 240.
[4] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 419.
[5] *R. Hirsch*, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, Bd. 13, S. 84.
[6] Vgl. *W. Erb*, Therapie der Gegenwart, Januar 1901.

manchen anderen Infektionen eine Wirkung des Mittels auf die Fieberursache annehmen können. Wie das Chinin wirkt auch die Salicylsäure nur wenig auf die Gehirnstichhyperthermie ein. Insofern steht sie also neben dem Chinin und in einem gewissen Gegensatze zu den rein symptomatisch wirkenden Antipyreticis. Hingegen nähert sich die Salicylsäure durch den Mechanismus der Entfieberung dem Antipyrin. Dort nämlich, wo sie als Antifebrile und nicht gegen die Krankheitsursache wirkt, ist von einer Einschränkung des Eiweißstoffwechsels keine Rede, vielmehr wird derselbe ganz erheblich gesteigert (*Kumagawa, Virchow, Salome*[1] u. a.). Die Entfieberung durch Salicylsäure erfolgt wie bei der Antipyringruppe auf dem Wege gesteigerter Wärmeabgabe, insbesondere auch unter Schweißbildung, und der Wiederanstieg der Eigenwärme kann manchmal sogar von Schüttelfrost begleitet sein. Kommt nach Ausschaltung der Wärmeregulation die Einwirkung des salicylsauren Natrons auf den Stoffwechsel rein und unbeeinflußt durch sekundäre Vorgänge zum Vorschein, so erweist es sich als ein die Wärmebildung in den Geweben direkt steigerndes Mittel (*Isenschmid*[2]).

Atophan. Das Atophan, die schon auf S. 477 besprochene Phenylchinolincarbonsäure, steht durch seine ausgesprochen antirheumatische Wirksamkeit der Salicylsäure nahe. Es wirkt auch antipyretisch und analgetisch.

Aspirin. Viel näher als die Salicylsäure selbst scheint die Acetylsalicylsäure, das von *Dreser*[3] in die Therapie eingeführte Aspirin, der Antipyringruppe zu stehen. Es setzt die Gehirnstichhyperthermie weit stärker herab und ist demgemäß als symptomatisches Antipyreticum wirksamer als salicylsaures Natron (*Bondi* und *Katz*[4]). Nach *Pitini*[5] werden von eingegebener Acetylsalicylsäure etwa 20% als solche, der Rest als Salicylsäure im Harn ausgeschieden. Das Mittel wird demnach als solches resorbiert und bevor es dann in den Geweben durch fermentative Prozesse zu Salicylsäure wird, kann es anderen Verteilungsgesetzen als diese selbst folgen und seine eigenartigen Wirkungen entfalten.

Auch viele andere Substanzen wirken temperaturerniedrigend. Insbesondere ist die Herabsetzung der Temperatur eine allgemeine Eigenschaft vieler Benzolderivate, z. B. auch des Phenols, das gleichsam als Prototyp der aromatischen Antipyretica gelten kann (*Harnack*[6]). Während aber die antipyretische Wirksamkeit des Phenols seiner übrigen Giftwirkungen wegen therapeutisch nicht verwertbar ist, und während auch andere dem Phenol noch zu nahe stehende Derivate, z. B. das Hydrochinon u. a., noch zu giftig, d. h. kollapserzeugend wirken, sind die säuresubstituierten Anilin- und Paramidophenolderivate verhältnismäßig ungiftige Substanzen dieser Gruppe.

Als Teilerscheinung allgemeiner Narkose beruhigen ferner viele Narkotica der Alkoholgruppe, namentlich auch der

[1] *Kumagawa, Virchows* Arch. 1888, Bd. 113; *C. Virchow,* Ztschr. f. physiol. Chemie 1881, Bd. 6; *Salome,* Wiener med. Jahrbücher 1885.
[2] *Isenschmid,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.
[3] *Dreser, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76, S. 306.
[4] *Bondi* u. *Katz,* Ztschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 72, S. 177.
[5] *A. Pitini,* Arch. Farmacol. sper. 1920, Bd. 29.
[6] *E. Harnack,* Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.

Alkohol selbst, die wärmeregulierenden Centren und lähmen sie in großen Gaben, so daß es zu tiefem Sinken der Körperwärme im Kollaps kommt.

Daß anderseits aber auch der erregende Campher in größeren Gaben die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur erniedrigt, ist seit langer Zeit bekannt[1]. *Harnack* und seine Mitarbeiter[2] haben nun gefunden, daß auch andere Krampfgifte, wie namentlich Pikrotoxin und Santonin, unabhängig von etwa eintretenden Krämpfen die Körpertemperatur herabsetzen; von dem krampferregenden Anilin war dies schon früher bekannt (*Schuchardt*[3]). Die Kombination aber von Santonin oder Pikrotoxin mit den die Temperatur herabsetzenden Anaestheticis (Chloral, Amylenhydrat, Äther, Chloroform) bewirkt einen ganz enormen Temperaturabfall, der viel größer ist, als der Summe der von jedem jener Komponenten verursachten Wirkung entspricht. Beide Gruppen von antithermischen Stoffen haben selbstverständlich ihre Angriffspunkte im Wärmeregulationscentrum; die Angriffspunkte sind aber sicher verschieden, wie sich aus ihrem verschiedenen Verhalten gegenüber dem temperatursteigernden Cocain ergibt[4].

Anwendung der Antipyretica

Noch vor wenigen Jahren glaubten die Ärzte bei jeder erheblichen fieberhaften Temperatursteigerung Fiebermittel geben zu müssen. Diese ausgedehnte Bekämpfung des Fiebers geschah auf Grund theoretischer Vorstellungen, indem man seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts mit *Liebermeister* annahm, daß die anatomischen Veränderungen parenchymatöser Organe nach schweren Infektionskrankheiten als Folgeerscheinung länger andauernder hoher Körpertemperatur anzusehen seien[5]. Daher die Furcht vor dem Fieber. Die Einführung der modernen Antipyretica, welche die Fiebertemperatur ohne schädliche Nebenwirkungen prompt herabsetzen, kam diesem Bestreben der Fieberbekämpfung entgegen. Bei ihrer Anwendung gelingt es z. B., den Typhus völlig fieberlos verlaufen zu lassen. Gerade diese energische Durchführung der Antipyrese lehrte aber zugleich, daß keineswegs alle vermeintlichen Gefahren des Fiebers der Temperatursteigerung als solcher zukommen.

Man weiß jetzt auf Grund experimenteller Untersuchungen von *Naunyn*[6], *Pflüger*[7], *Finkler*[8], *Unverricht*[9] u. a., daß diese Veränderungen nicht die Folge der Temperatursteigerung sind, sondern ein koordiniertes Symptom, welches gleich der Veränderung der Wärmeregulation von der Intoxikation mit Fiebergiften abhängt.

weniger zur Bekämpfung der Temperatursteigerung

Die Temperatursteigerung ist eine Reaktion des Centralnervensystems auf das Eindringen der Fiebergifte und somit ein Symptom, von dem wir nicht wissen, ob es eine für den Organismus schädliche oder nützliche Erscheinung darstellt. In neuerer Zeit ist man davon überzeugt, daß das Fieber als solches unschädlich ist, und die übrigens

[1] *Hoffmann*, Inaug.-Diss. Dorpat 1866; vgl. dazu *Masakazu Hashimoto*, Fieberstudien, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 78, S. 394.

[2] Zeitschr. f. klin. Med. 1896, Bd. 24 u. 25; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890—1893, Bd. 38, 39, 45 u. 49.

[3] *Schuchardt*, Arch. der Pharmazie 1861.

[4] *Harnack* u. *Schwedmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 151.

[5] Vgl. über die Bedeutung des Fiebers *Krehl*, Patholog. Physiologie. Leipzig 1906, S. 493.

[6] *Naunyn*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 49.

[7] *Pflüger* in *Pflügers* Arch. 1877, Bd. 14, S. 502.

[8] *Finkler*, *Pflügers* Arch. 1882, Bd. 29, S. 235.

[9] *Unverricht*, besonders in *Volkmanns* Vorträgen, N. F., Nr. 159.

schon Jahrhunderte alte Auffassung hat immer mehr an Boden gewonnen, daß der Temperatursteigerung ein Heilbestreben der Natur zu grunde liegt, d. h. daß sie als Abwehrreaktion dem erkrankten Organismus im Kampfe mit der fiebererzeugenden Ursache als ein Schutzmittel dient. Neuere Untersuchungen stützen vielfach diese Anschauung, da Steigerung der Körpertemperatur durch Überhitzung oder Wärmestich den Verlauf der experimentellen Infektionen günstig zu beeinflussen scheint. Von künstlich überwärmten Tieren (*Walther*[1], *Filehne*[2], *Rovighi*[3]) sowie von Tieren mit Gehirnstichhyperthermie (*Loewy* und *Richter*[4]) wurden Infektionen mit Pneumokokken, Erysipel etc. besser vertragen als von Kontrolltieren. In welcher Weise solche hohe Körpertemperaturen günstig einwirken, ist nicht völlig aufgeklärt; es ist weniger wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine direkte Beeinflussung von Wachstum und Virulenz der Bakterien handelt, als um einen Einfluß der bei erhöhter Körpertemperatur gesteigerten Verbrennungsvorgänge und um eine lebhaftere Bildung von Schutzkörpern gegen die Infektionsgifte[5]. So ließ sich z. B. nachweisen, daß der Antikörpergehalt des Blutes von infizierten Kaninchen, die sich im Stadium abklingender Antikörperproduktion befinden, wieder ansteigt, wenn ihre Körpertemperatur durch Gehirnstich gesteigert wird[6].

Nicht also die Temperatursteigerung als solche ist zu bekämpfen, sondern nur gewisse Begleiterscheinungen derselben. Von diesen Erscheinungen sind z. B. die beschleunigte Herzaktion, Wärmedyspnöe, sowie ein Teil der Steigerung des Stoffumsatzes sicher als Folgen der Überwärmung anzusehen; sie werden in den Fällen exzessiver Temperatursteigerung geradezu gefährlich. Das Übermaß einer an sich wahrscheinlich zweckmäßigen Reaktion muß also durch Antipyretica bekämpft werden. Auch Begleiterscheinungen der Infektion, vor allem die Unruhe der Fiebernden, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit u. s. w., werden durch die beruhigende Wirkung der Antipyretica günstig beeinflußt. Deshalb verfolgt man mit der Anwendung der Antipyretica mehr die Absicht, beruhigend zu wirken, als die Temperatursteigerung zu unterdrücken, so wie man heute auch bei der Hydrotherapie des Fiebers nicht so sehr die Herabsetzung der Temperatur, als vielmehr günstige Wirkungen auf das Sensorium, die Circulation und Respiration im Auge hat. Bei der Anwendung der Antipyretica ist also ihre pharmakologische Eigenschaft, als Fiebernarkotica zu wirken, entscheidend. Daneben mögen allerdings auch noch andere, uns noch unbekannte Wirkungen der Antipyretica mit im Spiele sein, die den Nachlaß der Infektionssymptome verständlich machen würden.

als zur Beruhigung im Fieber.

---

[1] *Walther,* Zbl. f. Bakteriologie 1891, S. 178 (Referat aus Wratsch. 1890, Nr. 37—40).

[2] *Filehne,* Journal of Physiol. 1894, Bd. 17; Proc. Roy. Soc. 1894, S. XXI.

[3] *Rovighi,* Prager med. Wochenschr. 1892.

[4] *Loewy* u. *Richter, Virchows* Arch. 1896, Bd. 145, S. 49.

[5] Vgl. *Kast,* Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 37; *Krehl* in *Lubarsch-Ostertag,* Ergebnisse der allg. Path. 1896, Bd. 3, S. 407; *Rolly* u. *Meltzer,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94; *Lüdke,* Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 94.

[6] *Aronsohn* u. *Citron,* Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1910, Bd. 8, S. 13.

Als schwache Narkotica bei Schmerzen. Bei der Anwendung gegen neuralgische Schmerzen der verschiedensten Art kommt die narkotische, schwach morphinähnliche Wirkung auf die schmerzempfindenden Centren zur Geltung. Vielleicht darf auch an günstige Folgen der verstärkten Durchblutung der Körperperipherie (Erweiterung der Hautgefäße) gedacht werden, um die fast specifische Wirkung der Mittel dieser Gruppe gegen Neuralgien zu erklären. Bei ihrer Anwendung gegen Kopfschmerzen kann auch die beruhigende Wirkung auf Gefäßkrämpfe im Gebiete der Hirnarterien eine Rolle spielen, da *Wiechowski*[1] gezeigt hat, daß die überwiegende Mehrzahl der Analgetica dieser Gruppe wie die Hautgefäße auch die Hirngefäße erweitern; diese befinden sich bei manchen pathologischen Zuständen, die mit Kopfschmerzen einhergehen, z. B. bei der Urämie, in einem Krampfzustande, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Lösung des Gefäßkrampfes durch Antipyretica in solchen Fällen die Kopfschmerzen beseitigt.

Übersicht über die Antipyretica.

Chininpräparate.

Chinarinde. Cortex Chinae stammt von verschiedenen Cinchonaarten, die in den Kordilleren Südamerikas, in Peru und Bolivien auf einer Höhe von 2000—3000 *m* einheimisch sind. Seit langer Zeit wurde die Rinde von den Eingeborenen als Mittel gegen die endemischen Malariaerkrankungen verwendet; nach der Entdeckung Südamerikas wurde sie zuerst als Geheimmittel (Jesuitenpulver) in Spanien und Frankreich gebraucht und gegen Ende des XVII. Jahrhunderts in der ärztlichen Welt bekannt.

Während in früherer Zeit Stamm-, Ast- und Zweigrinden von verschiedenen wildwachsenden Varietäten der schönen, immergrünen Chinabäume aus Südamerika importiert wurden, ist jetzt nur die Stamm- und Zweigrinde einer zwergartigen Varietät Cinchona succirubra und anderer Cinchonaarten offizinell, die in Java und Ostindien in großem Maßstab kultiviert wird.

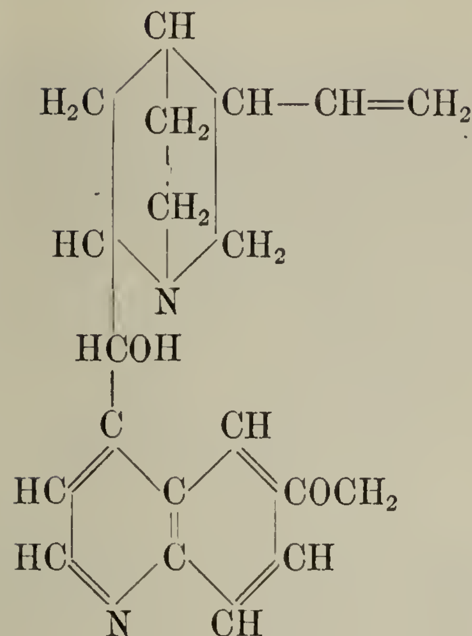
Chinin. Die Chinarinde enthält eine sehr große Anzahl (über 20) Alkaloide, sog. Chinabasen; neben dem Chinin seien nur Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin genannt. Das Arzneibuch verlangt einen Alkaloidgehalt der Rinde von 5%.

Die Rinde wird in Form der Extrakte und Tinkturen sehr viel als Bittermittel (vgl. Verdauung S. 191, 205) und sog. „Tonicum" (vgl. Stoffwechsel S. 457) gebraucht. Als Fiebermittel ist sie vollständig von dem von *Pelletier* und *Caventou* (1820) zuerst dargestellten Chinin verdrängt.

Das Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ kommt in der Rinde an Chinasäure und Chinagerbsäure gebunden vor. Die Strukturformel des kompliziert gebauten Moleküls kann heute als im wesentlichen erforscht gelten:

---

[1] *Wiechowski,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376 und 1905, Bd. 52, S. 389.



Von den wasserlöslichen, intensiv bitter schmeckenden Chininsalzen wird das Chininum hydrochloricum am besten vom Magen vertragen (in 30 T. Wasser löslich; durch Zusatz von Harnstoff, Urethan oder Antipyrin kann die Löslichkeit bis 1 : 1 T. Wasser gesteigert werden). Gaben für Erwachsene 0·5 bis 1 *g* (bis 3·0); bei Kindern soviel Dezigramme als das Kind Jahre zählt. Chininum sulfuricum ist erst in 800 T. Wasser löslich, Gaben wie oben. Chininum bisulfuricum in 12 T. Wasser löslich, reagiert sauer. Chininum tannicum, fast geschmacklos, deshalb bei Kindern (0·1—0·5 *g* p. d.) angewendet, wird aber langsam resorbiert. Euchinin, der Kohlensäureäthylester des Chinins $CO\langle{}^{O\,.\,C_2H_5}_{O\,.\,C_{20}H_{23}N_2O}$, in Wasser unlöslich und geschmacklos, wird in der Kinderpraxis besonders bei Keuchhusten neuerdings gerühmt (Gaben zu 0·5 *g*). Aristochin $CO\langle{}^{O\,.\,C_{20}H_{23}N_2O}_{O\,.\,C_{20}H_{23}N_2O}$, der neutrale Kohlensäureester des Chinins, ist gleichfalls in Wasser unlöslich und geschmacklos; zu 0·25—0·5 *g* wie Euchinin in der Kinderpraxis.

Anwendung. Das Chinin ist als specifisches Mittel bei Malaria unerreicht, auch bei Neuralgie und Keuchhusten wird es gebraucht. Als Fiebermittel bei anderen Infektionskrankheiten besitzt es nur dort Vorzüge, wo man mit mehr oder weniger Berechtigung specifische Wirkungen annimmt (Typhus, septische Erkrankungen, Influenza) oder wo sich bei langdauerndem Gebrauche die schonende Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel geltend machen kann. Diesen Vorzügen steht aber der Nachteil der schwächeren Antipyrese gegenüber und die Nebenwirkungen größerer Gaben auf andere Teile des Nervensystems. Schon nach 1·0 *g* kann sich der sog. „Chininrausch" einstellen: Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Erbrechen. *Nebenwirkungen.* Weitere Nebenwirkungen beziehen sich auf den Magendarmkanal; man beobachtet nach längerem Gebrauche auch kleiner Gaben Magenkatarrh mit allen Folgeerscheinungen. Auch Hautexantheme sind nach Chiningebrauch nicht selten. Nach toxischen Gaben kommt es zu mehr oder weniger lang andauernder Taubheit und zu schweren Sehstörungen, endlich zu Schlafsucht, Betäubung und Kollaps durch Lähmung des Nervensystems und des Herzens.

Das Chinin wird zum Teil unverändert in den Harn ausgeschieden; derselbe gibt dann die für Chininlösungen charakteristische Thalleiochinreaktion (smaragdgrüne Färbung mit Chlorwasser und Ammoniak). Zum großen Teil wird das Chinin im Organismus zerstört[1].

---

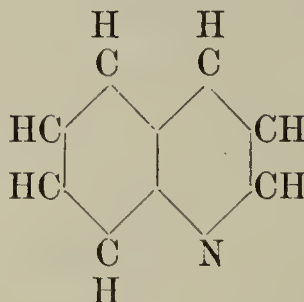
[1] Vgl. *Nishi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 312. Daselbst Literatur. *H. Hartmann* u. *L. Zila,* Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 50 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 221.

Antipyringruppe.

Synthetische Antipyretica.

In dem Bestreben, Ersatzmittel des Chinins zu schaffen, ging man davon aus, den wirksamen Kern des Chinins zu finden.

Das bei seiner Spaltung entstehende Chinolin:



wirkt in der Tat antipyretisch sowie auch stark narkotisch, erzeugt aber leicht Kollaps und war deshalb nicht brauchbar. Durch Einführung von Seitengruppen in das Chinolin gelangte man jedoch 1883 zu den ersten brauchbaren synthetischen Antipyreticis, dem Kairin und Thallin. Aber auch diese Substanzen wirken zu brüsk; die Temperatur fällt unter starkem Schweiß ab und steigt nach verhältnismäßig kurzer Zeit meist unter Schüttelfrost wieder an.

Das Antipyrin wurde 1884 dargestellt und als Antipyreticum erkannt, die Konstitution des neuen Körpers durch den Entdecker *Knorr* als die eines Pyrazolonderivats aufgeklärt.

Die therapeutische Wirkung des Acetanilids (Antifebrin) wurde 1887 gefunden. Die antipyretische Wirkung der Muttersubstanz, des Anilins, war schon in den Sechzigerjahren bekannt gewesen (*Schuchardt*[1]), war aber unbeachtet geblieben. Das Anilin selbst ist ein heftiges Gift; die Entdeckung des Antifebrins lehrte nunmehr, daß sich auch unter den Derivaten des Anilins und des ihm nahestehenden Paramidophenols relativ ungiftige und prompt wirkende Antipyretica finden.

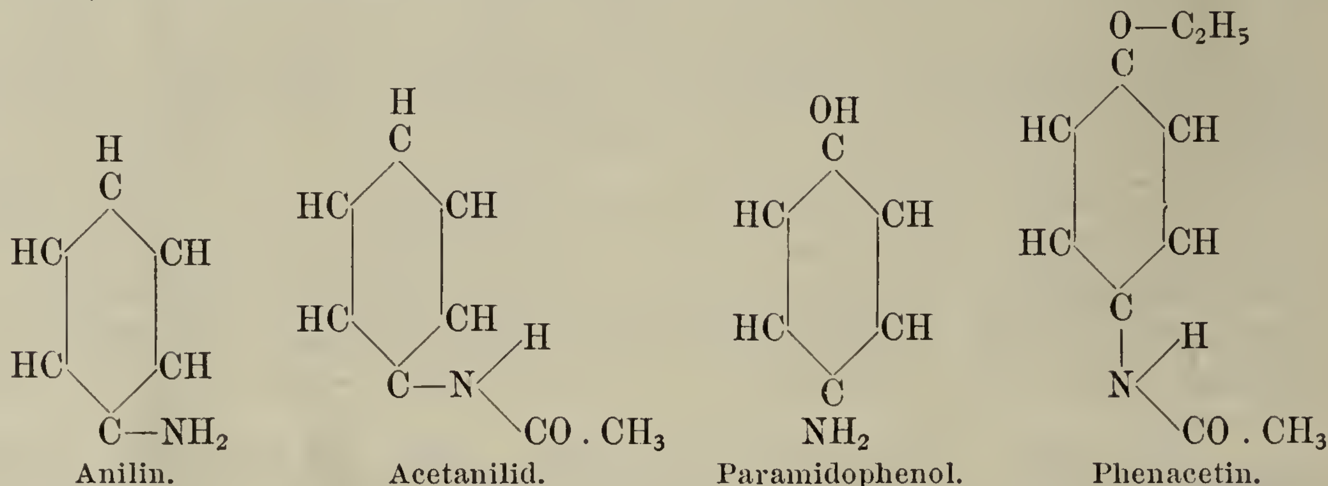
Wir können sonach die zur pharmakologischen Gruppe des Antipyrins gehörigen Antipyretica nach ihrer chemischen Abstammung in zwei Gruppen teilen, in die Anilin- und Paramidophenolderivate und in die Substanzen der Pyrazolongruppe.

I. Anilin- und Paramidophenolderivate.

Anilin- und Paramidophenolderivate.

Die Muttersubstanzen sind heftige Nervengifte und rufen in größeren Dosen Methämoglobinbildung im Blute hervor. Durch Einführung von Seitengruppen wird die Giftigkeit abgeschwächt.

Der Harn nimmt nach dem Gebrauche größerer Dosen häufig eine dunklere Färbung an. Infolge der Entstehung von Paramidophenol zeigt er die Indophenolreaktion; versetzt man den Harn mit Salzsäure und Natriumnitrit, dann mit alkalischer Lösung von β-Naphthol und endlich mit Natronlauge, so tritt eine rote Färbung auf, die durch Ansäuern in Violett übergeht.



Anilin. Acetanilid. Paramidophenol. Phenacetin.

---

[1] *Schuchardt*, Arch. d. Pharm. 1861.

Acetanilid (Antifebrin), in 230 T. Wasser lösliche Krystallplättchen, entsteht aus Anilin durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der Amidogruppe durch die Acetylgruppe. Es ist ein prompt und rasch wirkendes Antipyreticum und schmerzstillendes Mittel (Gaben 0·25—0·5 *g*! pro dosi, 1·5 *g*! pro die). Durch Überschreitung der erlaubten Dosen sind besonders in früheren Jahren zahlreiche Vergiftungsfälle vorgekommen, die durch Cyanose des Gesichts und blaue Verfärbung der Hände und der Fingernägel charakterisiert sind. Diese Erscheinungen beruhen auf Methämoglobinbildung und Schädigung der Blutkörperchen (*Müller*[1]). In schweren Fällen kommen zur Blausucht auch Kollapssymptome. *Acetanilid.*

Acetanilid wird im Organismus durch Oxydation am Benzolkern verändert und zum großen Teil als Acetylparamidophenol an Schwefelsäure und Glykuronsäure gebunden ausgeschieden (*Fr. Müller*, *Mörner*[2]).

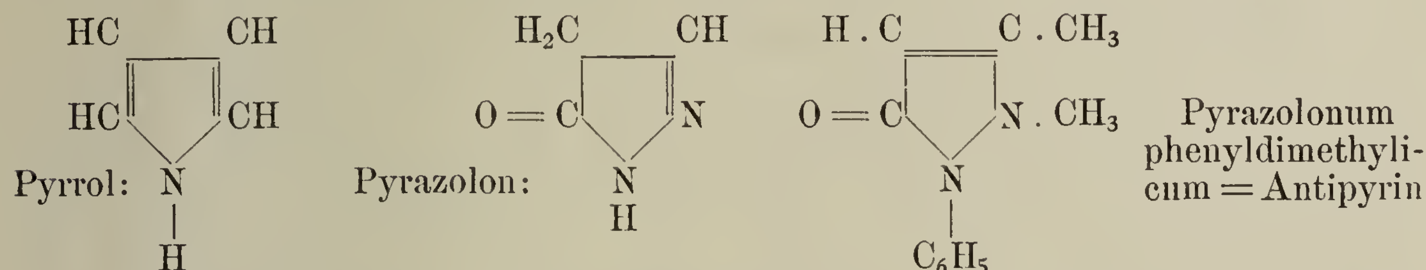
Das Phenacetin, Acetphenetidin, ist ein Paramidophenol, das an der Hydroxylgruppe mit einem Äthyl, an der Amidogruppe mit einem Acetyl besetzt ist. Es kann also als Oxyäthylacetanilid bezeichnet werden. Es ist ein geschmackloses, in Wasser schwer lösliches Krystallpulver, wirksamer und weniger giftig als Acetanilid. Bei 0·25 *g* beginnen die antipyretischen Gaben; nach 0·5—0·75 tritt die antipyretische Wirkung nach einer halben Stunde ein und dauert 6—8 Stunden ohne Nebenwirkungen an. Als schmerzlinderndes und beruhigendes Mittel ist es zu 0·75—1·0 *g* gut wirksam. *Phenacetin.*

Nach größeren Gaben (1·0 *g*! pro dosi, 3·0 *g*! pro die) hat man ähnlich wie nach Acetanilid Blausucht beobachtet, doch treten niemals schwere Kollapserscheinungen ein.

Lactophenin, Lactylphenetidin, ist ein Phenacetin, in dem die Acetylgruppe durch den Milchsäurerest ersetzt ist. Es ist leichter löslich als Phenacetin, hat sich als Antipyreticum gut bewährt und entfaltet neben der temperaturerniedrigenden eine stark beruhigende Wirkung (Gaben bis 0·5 *g*! pro dosi, bis 3·0 *g*! pro die). *Lactophenin.*

II. Pyrazolonderivate.

Antipyrinum, Pyrazolonum phenyldimethylicum, ist ein Derivat des Pyrazolons, das den Pyrazolring zur Grundlage hat. *Antipyrin,*



Es ist ein farbloses, neutral reagierendes Krystallpulver von ganz schwach bitterem Geschmack, das sich in Wasser sehr leicht 1 : 1 löst. Eisenchlorid erzeugt selbst in ganz verdünnten Lösungen blutrote Färbung; mit salpetrigsaurem Natron entsteht intensive Grünfärbung (Isonitrosoantipyrin). Der Harn nach Antipyrin ist meist dunkel und nimmt bei Zusatz von Eisenchlorid eine purpurrote Färbung an. Nur ein Teil des Antipyrins wird unverändert, die Hauptmasse verbunden mit Glykuronsäure als Oxyantipyrin ausgeschieden.

Antipyrin wirkt in der Dosis von 1·0—2·0 *g* sicher und dabei milde antipyretisch; der Temperaturabfall erfolgt meist innerhalb 3—4 Stunden, häufig unter Schweißbildung. Der Wiederanstieg der Körperwärme ist ein allmählicher. Bedenkliche Kollapszustände, wie sie sich nach den brüsk wirkenden Antipyreticis einstellen, beobachtet man nach Antipyrin ebensowenig wie nach den gut wirkenden Mitteln der Phenacetingruppe. Auch als beruhigendes und schmerzstillendes Mittel wird es ungemein viel gebraucht. (Max.-Dos. 2·0 *g*! pro dosi und 4·0 *g*! [6·0* *g*!] pro die.) *seine Anwendung.*

---

[1] *Fr. Müller,* Deutsche med. Wochenschr. 1887, Nr. 2.

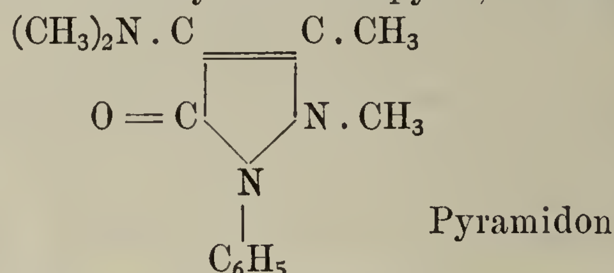
[2] *Mörner*, Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, S. 12; vgl. auch *Jaffe* und *Hilbert,* Ztschr. f. physiol. Chemie 1888, Bd. 12, S. 295.

Bei Gaben unter 2·0 *g* treten in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle keinerlei Nebenwirkungen hervor, doch besteht bei manchen Individuen gerade dem Antipyrin gegenüber eine auffallende Idiosynkrasie. Die häufigste Nebenwirkung ist das Antipyrinexanthem; es ist lästig, aber ungefährlich. Nur bei Idiosynkrasie kommen schwere Hauterscheinungen, entzündliche Schwellung der Gesichtshaut. auch der Haut an den Genitalien, vor sowie Reizungserscheinungen an den Schleimhäuten (Conjunctivitis, Nasen-, Rachen- und Kehlkopfkatarrhe u. s. w.); heftige Magenbeschwerden kommen dazu (Zusammenstellung über Nebenwirkungen vgl. *Falk*[1]).

Das sog. Migränin ist keine chemisch reine Substanz, sondern eine Mischung aus 85% Antipyrin, 9% Coffein und 6% Citronensäure.

Salipyrin. Salipyrin, Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum, ist eine Antipyrinsalicylsäure, ein in Wasser schwer lösliches, grob krystallinisches Pulver (Gaben 0·5—1·0 *g*, Max.-Dos. 2·0 *g*! pro dosi und 6·0 *g*! pro die).

Pyramidon. Das Pyramidon ist Dimethylamidoantipyrin, in Wasser löslich, nahezu



Pyramidon

geschmacklos, von den gleichen Wirkungen wie Antipyrin, wirkt aber 3—4mal so stark, so daß die Dosis (0·25—0·3 *g*) dementsprechend kleiner genommen werden kann. (Max.-Dos. 0·5 *g*! pro dosi und 1·5 *g*! pro die.) Im Harn tritt nach Pyramidon Antipyrilharnstoff und ein roter Farbstoff, die Rubazonsäure, auf (*Jaffe*[2]).

Das neueste Antipyreticum dieser Gruppe, das Melubrin, enthält an Stelle der $-N.(CH_3)_2$ -Gruppe des Pyramidons die Gruppe $-NH.CH_2.SO_2\,ONa$. Es ist ein im Wasser leicht lösliches Pulver, das in Gaben von 1·0 *g* wie Pyramidon ohne Nebenerscheinungen gut zu wirken scheint.

III. Salicylsäuregruppe.

Salicylsäurepräparate. Während die freie Salicylsäure antiseptisch und lokal stark reizend wirkt, fehlen dem salicylsauren Natron diese Eigenschaften.

Natrium salicylicum, in gleichen Teilen Wasser löslich, wirkt zu 0·5—1·0 *g* antipyretisch. Doch ist die Wirkung nicht so elektiv wie bei den bisher besprochenen Substanzen, und bei einer Überschreitung der Dosis stellen sich besonders leicht Erregungserscheinungen in gewissen Gebieten ein, beschleunigte keuchende Respiration (Salicyldyspnöe) sowie Magenstörungen. Als Nebenwirkungen beobachtet man ferner, ähnlich wie beim Chinin, Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit, und insbesondere treten beim Sinken der Temperatur verhältnismäßig leicht Kollapszustände ein[3].

Diejenigen Verbindungen der Salicylsäure, aus denen dieselbe, *Salol.* wie aus dem Salol, erst allmählich im Darm abgespalten wird, erzeugen diese Nebenerscheinungen in geringerem Maß, da weniger Salicylsäure auf einmal in den Kreislauf kommt; dies gilt auch von *Aspirin.* dem an Stelle des salicylsauren Natrons vielgebrauchten Aspirin, der Acetylsalicylsäure, Acidum acetylo-salicylicum (Gaben von 0·25—0·5 bis 1·0 *g*). Auch scheint die antipyretische Wirksamkeit

[1] *Falk,* Therapeutische Monatshefte 1890. S. 97.

[2] *Jaffe,* Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. 34. Jahrg. 1901, S. 2737.

[3] Sehr große Gaben (8·0 pro die) verursachen Albuminurie: *Hanzlik, Scott* u. *Thoburn*, Arch. of intern. Med. 1917, Bd. 19.

der Acetylsalicylsäure jener der Salicylsäure überlegen zu sein; beim Abdominaltyphus wirken schon Gaben von 0·25 *g* prompt antipyretisch[1].

Das Lithiumsalz der Acetylsalicylsäure wird als Hydropyrin bezeichnet und besitzt den Vorzug guter Wasserlöslichkeit. Das gleiche gilt von dem Calciumsalz der Acetylsalicylsäure, dem Kalmopyrin.

Andere Salicylsäureester.

Neben der Acetylsalicylsäure sind neuerdings noch andere Säureester der Salicylsäure in die Therapie eingeführt worden: das Diaspirin, der Bernsteinsäureester, und das Novaspirin, der Citronensäureester. Eine Art Doppelester der Salicylsäure ist das Diplosal, in dem die Carboxylgruppe eines Salicylsäuremoleküls mit der Phenolgruppe eines anderen verestert ist.

Zur percutanen Anwendung der Salicylsäure dienen die öligen Ester der Salicylsäure: das Glykosal, der Glycerinester, und das Spirosal, der Glykolester.

---

[1] Vgl. *Bondi*, Zeitschrift für klinische Medizin 1911, Bd. 72. S. 171.

Pharmakologie der Entzündungsvorgänge.

Bedeutung der Entzündung.

In seiner biologischen Bedeutung, d. h. nach seinen biologischen Folgen betrachten wir den Entzündungsvorgang als Reaktion geschädigter Gewebe zur Abgrenzung und Entfernung der Schädlichkeit und der vernichteten Gewebsbestandteile, sowie zum Ersatz des Verlorenen. Die wesentliche Ursache zur Einleitung dieser Reaktion finden wir in einer Funktionsstörung der Blutgefäßwand, sowohl in den kleinsten arteriellen und venösen Gefäßen als auch in den dazwischengelegenen Capillaren des von einer Schädlichkeit betroffenen Gebietes: die Gefäße erweitern sich, verlieren teilweise oder ganz ihre Contractilität und werden durchlässiger für transsudierendes Blutplasma, wie auch für die weißen und roten Blutkörperchen[1].

Vorgänge bei der Entzündung.

Es entsteht so erstlich die entzündliche aktive Hyperämie (Rubor und Calor), zweitens eine vermehrte Absonderung von Transsudatflüssigkeit in die perivasculären und interstitiellen Lymphräume, d. h. das entzündliche Ödem (Tumor). Das Ödem führt zu erhöhter Gewebsspannung und damit einerseits zur Kompression der abführenden Venen, zur Blutstockung, Stase, anderseits zur Dehnung und Zerrung von Nervenelementen, unter Steigerung der Schmerzempfindung (Dolor). Endlich treten aus den pathologisch veränderten, durchlässigen Gefäßen reichlich Leukocyten und auch Erythrocyten aus, es beginnt die Zellinfiltration des Gewebes, die Eiterbildung und die Phagocytose und cytolytische Tätigkeit der Eiterzellen mit ihren weiteren Folgen, der Einschmelzung und der Regeneration von Gewebe. Näher auf diese verwickelten Vorgänge einzugehen, ist hier nicht erforderlich; es muß nur betont werden, daß die entzündliche Reaktion mit ihren Folgen zwar im allgemeinen einen für die Heilung des Erkrankten und für den Ersatz der verlorengegangenen Teile notwendigen und nützlichen Vorgang darstellt, daß sie aber an sich den Organismus auch schädigen kann, nicht nur durch Erregung heftiger Schmerzen, sondern auch durch funktionelle vorübergehende oder bleibende Störungen, wie z. B. die Bildung großer Exsudatmassen, übermäßige Einschmelzung gesunden Gewebes, Narbenbildungen u. a. m.

Daraus ergibt sich ohneweiters das Bedürfnis, die Entzündungsprozesse beherrschen und je nach Bedarf anregen oder einschränken zu können, d. h. das Bedürfnis nach 1. entzündungsanregenden und nach 2. entzündungshemmenden Mitteln.

---

[1] Vgl. die zusammenfassende Darstellung *Klemensiewitz'*, Jena 1908.

I. Entzündungserregung.

Übersicht und Allgemeines.

Die die Entzündung bedingende und einleitende primäre Gefäßalteration kann mittelbar oder unmittelbar hervorgerufen werden, nämlich mittelbar durch Nerveneinflüsse, unmittelbar durch Einwirkung chemischer Agenzien auf die Gefäßendothelien und Wandungen.

Entzündungserregung durch Nerveneinfluß.

1. Daß Nerveneinfluß zur entzündlichen Gefäßveränderung mit allen ihren Folgen führen kann, beweist das Auftreten der verschiedenen Formen der Gürtelrose (Herpes zoster simplex, bullosus, haemorrhagicus etc.) als Folge von Erkrankungen der Intervertebralganglien der entsprechenden Rückenmarkssegmente; ebenso die auf suggestivem Wege entstehenden Stigmata (circumscripte Hautrötung, Blasenbildung) bei hysterischen Personen u. a. m.[1] Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei immer um eine primäre eigenartige Erregung der Vasodilatatoren, die zuerst zur aktiven Hyperämie und dann zu gesteigerter Durchlässigkeit der Gefäße, zur Transsudation u. s. w. führt.

Es ist schwer, dabei nicht auch besondere, nur auf adäquate Erregung ansprechende trophische Funktionen der Gefäßnerven oder specifisch trophische Gefäßnerven selbst anzunehmen, da Entzündung in der Regel nicht durch einfache Gefäßerweiterung hervorgerufen werden kann, z. B. durch direkte experimentelle Erregung gefäßerweiternder Hautnerven[2] oder durch die Aktivitätshyperämie arbeitender Organe.

Vasodilatation durch sensible Nerven

In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, daß die Vasodilatatoren, welche die spinalen, zum Teil auch die cerebrospinalen Nerven, wie den Nervus trigeminus, begleiten, allem Anschein nach mit den sensiblen im Spinalganglion synaptisch unterbrochenen zentripetalen Nerven identisch sind (*Bayliss*[3]).

Wenn dem so ist, so vermitteln die sensiblen Nerven nicht nur zentripetale, sondern auch „in antidromer Richtung" (*Bayliss*) zentrifugale, d. h. vasodilatatorische Erregungen. Man wird sich daher ihre Enden dichotomisch vorzustellen haben, mit einem Zweig an die Hautsinneskörperchen, mit dem andern an die kleinsten Gefäße herantretend. Dann aber liegt auch die Annahme eines kurzen Erregungsüberganges von den Schmerzpunkten zu den kleinen Gefäßen nach Analogie eines Axonreflexes sehr nahe; sie würde es verständlich machen, daß jeder schmerzhafte Hautreiz fast unmittelbar örtliche aktive Hyperämie und die ersten Anfänge der Entzündung verursacht, und daß umgekehrt da, wo die Schmerzreize beseitigt werden — sei es durch analgetische Mittel, sei es durch Kälte — auch die Hyperämie ausbleibt oder verringert wird und mit ihr in vielen Fällen auch jede weitere Entzündungserscheinung (*Spieß*[4]).

Hyperämie durch schmerzhaften Hautreiz.

[1] Vgl. u. a. *Heller* u. *Schultz*, Hypnotisch erzeugte Blasenbildung. Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 41.

[2] Jedoch verursacht beim Hunde die Reizung des peripheren Stumpfes des Nervus lingualis außer der Hyperämie auch Ödem der entsprechenden Zungenhälfte; vgl. *Klemensiewicz*, Pathologie der Lymphströmung; *Krehl-Marchands* Hdb. 1912, S. 406.

[3] *Bayliss*, Journ. of Physiology 1900, Bd. 26, S. 173.

[4] *Spieß*, Münchner med. Wochenschr. 1906.

Durch die Untersuchung von *A. N. Bruce*[1] gewinnt diese Annahme große Wahrscheinlichkeit: ihr Ergebnis ist, daß, wenn es sich um einen Reflex bei der Entzündung durch Hautreize handelt, dieser Reflex unabhängig vom Centralnervensystem, d. h. auch nach Trennung von demselben, in peripheren Nerven verläuft. Werden die sensiblen Nervenenden durch Cocain, Alypin oder ähnlich wirkende Mittel betäubt, so bleibt, solange die Anästhesie anhält, der Entzündungsreiz (Senföl an der Conjunctiva des Kaninchenauges) unwirksam; und bleibt es dauernd, wenn die sensiblen Nervenenden durch Degeneration (ca. 8 Tage nach Durchschneidung der betreffenden sensiblen Nerven) zerstört sind.

Hautreizmittel als indirekte Entzündungserreger.

Danach fassen wir alle die Agenzien, welche an der Applikationsstelle zu allererst mehr oder minder heftigen Schmerz mit darauffolgender Rötung und Entzündung verursachen, als indirekte Irritantien in eine Gruppe zusammen: sie entsprechen den sonst als Hautreizmittel oder als Rubefacientia bezeichneten Mitteln. Dahin gehören außer der Hitzeeinwirkung (Verbrennung ersten Grades) zahlreiche, namentlich flüchtige und leicht durch die Epidermis eindringende Stoffe, u. a. Senföl, Terpentinöl, Chloroform, Säuren, Ammoniak, Campher, Jod. Es ist aber sogleich zu bemerken, daß alle diese Agenzien, die Verbrennung mit eingeschlossen, bei längerer und stärkerer Einwirkung auch außer den sensiblen Nervenendigungen andere Gewebsteile schädigen und entweder selbst die Gefäße entzündlich verändern oder andere Gewebszellen zum Absterben bringen; dadurch nähern sie sich der folgenden Gruppe, den

Specifische Gefäßgifte.

2. unmittelbar chemisch-entzündungserregenden Stoffen.

a) Unter ihnen gibt es solche, welche zunächst ganz ohne Gewebszerstörung oder Nekrose nur die Gefäße verändern, sie durchlässiger machen und erweitern: specifische Gefäßgifte (vielleicht mit entsprechender Mitbeteiligung der Lymphgefäße). Dahin sind zu stellen einige, vielleicht eiweißartige Gifte, die zur Gruppe der sog. Toxine gehören, das Tuberkulin (*Pirquet*[2]), das Diphtherietoxin (*Bingel*[3]), das Abrin und Ricin, das Gift der Gramineenpollen, Heufiebergift[4], einige Schlangengifte sowie ferner das krystallinische Cantharidin[5], die Gifte von Rhus toxicodendron[6] und von Daphne Mezereum, das Primelgift[7], das Bienengift[8], das Kalahari-Pfeilgift[9] u. a. m. Diese Gifte bewirken eine starke Hyperämie und seröse Durchtränkung des betroffenen Gewebes; an der äußeren Haut, sofern sie sie durchdringen können, rufen sie Papeln oder Blasenbildungen mit Austritt weißer und öfters auch sehr zahlreicher roter Blutkörperchen hervor[10].

---

[1] *Alex. N. Bruce,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 424; vgl. dazu die Erörterung *v. Recklinghausens* in seinem Hdb. d. allg. Pathol. Stuttgart 1883, S. 218 ff.

[2] Vgl. *v. Pirquet,* Ergebn. d. inn. Med. 1908, Bd. 1, S. 420, daselbst Literatur.

[3] *Bingel,* Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 26.

[4] Vgl. *Wolf-Eisner,* Das Heufieber. München 1906.

[5] Vgl. *Ellinger,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[6] *Ford,* The Journ. of Infect. Diseases. IV. Chicago 1907, S. 541; vgl. auch *Pfaff,* Journ. of exp. Med. 1889; das wirksame Prinzip ist nach *Pfaff* ein Glucosid.

[7] Vgl. *Nestler,* Hautreizende Primeln. Berlin 1904.

[8] *Langer,* Das Gift der Honigbiene. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 381, und Arch. intern. de Pharmacodyn. 1899, Bd. 6, S. 181; über Insektengifte vgl. *F. Netolitzky,* Pharm. Post 1916.

[9] *Starcke,* Wirk. d. Giftes der Larven von Diamphidia locusta. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 428.

[10] Über toxische Urticaria vgl. Anmerkung 6 auf S. 562.

Von Giften bekannten Baues ist das von *V. Meyer*[1] beschriebene Thiodiglykolchlorid eines der gefährlichsten: Spuren, die auf die Haut kommen, rufen ohne unmittelbar wahrnehmbare Reizwirkung nach einer stunden- bis tagelangen Latenz schwere, ungemein hartnäckige und erst nach Wochen heilende Entzündung, Ödem und Bildung großer Brandblasen hervor, deren Inhalt weiter ansteckend wirkt. Das Wesen dieser merkwürdigen Vergiftung ist ebensowenig aufgeklärt, wie die Wirkung der vorher genannten Entzündungstoxine.

Die specifischen Gefäßgifte haben das Gemeinsame, daß sie nicht bei allen Individuen, noch viel weniger bei allen Tierklassen ihre Wirkung überhaupt oder in gleicher Stärke entfalten; die Wirkung ist geknüpft an eine entsprechende Disposition, deren Wesen uns zum großen Teil noch unbekannt ist; u. zw. kann es sich um Disposition im positiven oder auch im negativen Sinne handeln, d. h. um specifische Empfindlichkeit oder um specifische Unempfindlichkeit des Organismus gegenüber einem dieser Gifte. In vielen Fällen ist diese Disposition veränderlich, in manchen aber nicht.

Verschiedene Disposition gegen diese Gifte.

Auf Tuberkulin reagiert deutlich nur die Haut von tuberkulös infizierten Menschen; und die örtlich tuberkulös veränderten Gewebe (Lupusknoten u. s. w.) reagieren erheblich stärker als die nicht sichtlich tuberkulös veränderten. Ähnliches gilt von der Reaktion auf andere Toxine und auf artfremdes Serum (*Pirquet*[2]).

Auch das Cantharidin greift tuberkulös erkranktes Gewebe viel heftiger an als normales. Die Gewebe mancher Tierarten dagegen (Igel, Hühner, Frösche) sind gegen Cantharidin in hohem Maße immun. Schlangengift, Abrin, Ricin, Rhus toxicodendron sind für die Haut der Kaltblüter unschädlich; beim Menschen wirken sie sehr heftig, Schlangengift nach Verletzung des Epithels, Abrin und Ricin auch auf der unverletzten Schleimhaut, die Drüsenhaare der Primula obconica und die Harzemulsion, welche aus verletzten Teilen von Rhus[3] hervortritt, auf der gesunden Epidermis; doch kann nach wiederholten schwachen Vergiftungen Immunität eintreten, allerdings eine Immunität, die mit der angeborenen der Kaltblüter wahrscheinlich nichts zu tun hat[4].

b) Eine sehr große Reihe anderer Substanzen vereinigt sich in der Eigenschaft, lebendes Protoplasma, u. zw. jedes ohne Unterschied zu töten: entweder momentan grob zerstörend (Trauma, Glühhitze, Ätzgifte aller Art, wie starke Säuren und Alkalien) oder durch feinere molekulare, aber nicht reversible und deshalb anhaltend wirkende Störungen, die den Tod der Gewebe allmählich herbeiführen: nekrotisierende Gifte, wie z. B. die Arsenverbindungen. Der rasche oder langsame Tod von Gewebszellen veranlaßt unter allen Umständen einen Zerfall von Protoplasma und die Entstehung von Zerfallprodukten, ebenso wie bei der fermentativen Autolyse toter Organteile. Diese Zerfallprodukte wirken aller Erfahrung nach in hohem Grade „entzündungserregend", d. h. sie bewirken die dazu erforderliche Alteration der Gefäße und die chemotaktische Ansammlung von Leukocyten, sie scheinen direkt die schmerzvermittelnden Nerven zu erregen oder erregbarer zu machen

Ätzmittel und nekrotisierende Gifte.

---

[1] Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1886, Bd. 19.

[2] *v. Pirquet*, l. c.

[3] Gegen die Hautentzündung durch Rhus toxicodendron hat sich eine gesättigte Lösung von Bleiacetat in 70% Alkohol als sicheres Heilmittel erwiesen. Vgl. *Rost* u. *Gilg*, Ber. d. Deutschen Pharmaz. Ges. XXII, 1912, S. 296; *Rost*, Mediz. Klinik. 1914, Nr. 3—5, daselbst Literatur.

[4] Über aktive und passive Immunisierung gegen Rhus. Vgl. *W. Ford*, Science N. S., XXVII, 1908, S. 652.

und vielleicht auch einen Wachstumsreiz für das sich regenerierende Gewebe zu bilden.

Die Steigerung der Schmerzempfindlichkeit durch Entzündungsprodukte ist besonders auffällig am Peritoneum viscerale, dessen schmerzvermittelnde Apparate in der Norm nur auf starken Dehnungsreiz ansprechen, bei bestehender Peritonitis aber auf jeden geringsten mechanischen und vermutlich auch chemischen Reiz.

Einteilung. Wir hätten sonach drei allerdings nicht scharf voneinander gesonderte Gruppen entzündungserregender Stoffe. 1. Schmerzerzeugende Hautreizmittel: Rubefacientia. 2. Gefäßgifte, auf der Haut Blasen ziehend: Vesicantia; auf Schleimhäuten Hyperämie, Ödem und Eiter erzeugend: Suppurantia. 3. Zelltötende Gifte: ätzende (Caustica) und nekrotisierende Gifte.

***Anwendung** der Entzündungsreize.* Die ältere Medizin hat alle diese Mittel, sofern sie auf die äußere Haut rötend und entzündungserregend oder ätzend einwirken, als Derivantia, ableitende, oder als Epispastica, heranziehende Mittel bezeichnet, wobei man sich vorstellte, daß eine in der Tiefe eines Körperteiles bestehende Entzündung durch die Hautreizung nach außen abgeleitet oder herausgezogen werden könne; man suchte sich die Erfahrung zu erklären, daß die Hautreize als „Gegenreize" den Schmerz und die Entzündung in tieferen Teilen tatsächlich oft sehr wirksam vermindern. Der Vorgang ist heute nicht mehr ganz unverständlich: *Ihre Erklärung.* man weiß seit *Biers*[1] Untersuchungen, daß die passive, d. h. durch primäre Gefäßerweiterung bedingte Hyperämie eines Organes ein wesentlicher und notwendiger Faktor ist zur Beseitigung schädigender Agenzien (Mikroben, Toxine u. dgl.) sowie auch der Folgen ihrer schädigenden Wirkung, namentlich des Schmerzes. Die Beobachtung hat nun weiter gezeigt, daß eine starke Hautreizung nicht nur an der Oberfläche selbst eine Hyperämie verursacht, sondern auch je nach der Stärke des Reizes weitgehend in der Tiefe, also in mehr oder weniger von der Reizstelle selbst entfernten Organen; ja, es können Organe durch entsprechende Hautreize hyperämisiert werden, die in gar keinem direkten Zusammenhang mit der Haut stehen, wie z. B. die Brust- und Baucheingeweide oder die Hirnhäute. Hier handelt es sich also nicht um unmittelbare Fortleitung eines chemischen Agens in die Tiefe, sondern um eine Reflexwirkung. Seit *Heads*[2] Untersuchungen ist es bekannt, daß entzündliche Erkrankungen der Eingeweide an bestimmten Bezirken der Hautoberfläche eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit verursachen, u. zw. in denjenigen Hautzonen, welche dem gleichen Rückenmarkssegment wie die betreffenden Eingeweide ihre sensiblen Nerven zusenden. Es besteht demnach eine segmentär begrenzte reflektorische Sympathie zwischen inneren Organen und Hautoberfläche, und es ist verständlich, daß ein „Gegenreiz" wie von innen nach außen, so auch umgekehrt von außen nach innen wirkt. Nach innen manifestiert sich dieser Reiz als Hyperämie und läßt sich als solche auch experimentell erweisen.

---

[1] *Bier,* Hyperämie als Heilmittel. Leipzig 1906.

[2] *Head,* Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen, deutsch von *Seiffer;* Berlin 1898.

Die „Derivantia“ leiten demnach nicht ab von den entzündeten Organen, sondern sie leiten Blut zu ihnen hin und begünstigen unter Umständen dadurch ihre Heilung.

Allgemeine reflektorische Wirkung. Im übrigen wirken sensible Reize überhaupt, d. h. ohne segmentäre Beschränkung durch Vermittlung der Reflexbahnen des Rückenmarkes auf die Atmung und den Kreislauf je nach ihrer Stärke anregend oder hemmend ein: so wird die Atmung erregt durch mechanische oder chemische Reizung des Trigeminus in der Nasenschleimhaut, durch kalte Übergießungen über Brust und Nacken u. dgl.[1]

Sehr heftige sensible Reize wie Senf- und Blasenpflaster vermindern den respiratorischen Stoffwechsel des Kaninchens; beim Menschen liegen darüber keine ausreichenden Versuche vor[2].

Schwache Hautreize scheinen umgekehrt sowohl die Atemgröße als auch den respiratorischen Stoffwechsel zu steigern (*Rubner, Winternitz, Loewy* u. *Müller, Matthes*[3]).

Die Vasoconstrictorencentren werden schon durch schwache, die Vasodilatatorencentren und auch die Vaguscentren durch starke sensible Reize erregt. Es ist hier nicht der Ort, auf diese physiologisch wie therapeutisch wichtigen Reflexvorgänge weiter einzugehen: von ihnen macht die physikalische Heilmethode, namentlich die Hydrotherapie[4] und auch die Elektrotherapie ausgiebigen Gebrauch.

1. Hautreizmittel.

Hautreizmittel. Sensible Reize und Rötung der Haut rufen fast alle flüchtigen lipoidlöslichen Stoffe hervor; sie durchdringen leicht die Fettschicht der Haut und gelangen an die sensiblen Endapparate in und unter der Epidermis.

Kohlendioxyd, Alkohol, Chloroform. In dieser Weise wirkt Kohlendioxyd in den sog. Kohlensäurebädern, die die wärmeempfindenden Hautnerven specifisch reizen und die Hautcapillaren erweitern[5], ebenso, jedoch schon stärker, verdünnter Alkohol (Branntweineinreibung mit ca. 20—40% Alkohol) und Chloroform (zu gleichen Teilen mit Olivenöl gemischt).

Terpentinöl. Ein viel gebrauchtes Hautreizmittel ist ferner das Terpentinöl, Ol. terebinthinae, Destillat des aus verschiedenen Koniferen gewonnenen Terpentinharzes, welches selbst zur Herstellung hautreizender Pflaster und Salben dient. (Ung. terebinthinae, Ung. basilicum; Empl. lithargyri, Diachylon comp.; Gummipflaster; Empl. fuscum camphor., Empl. minii, enthält Campher; Empl. saponatum, Bleipflaster mit Seife und Campher.)

Das Terpentinöl ist ein Gemisch von Pinen $C_{10}H_{16}$ mit kleinen Mengen anderer Terpene und mit Spuren von organischen Säuren. Schwachgelblich gefärbt; durch Behandeln mit Kalk und Destillieren wird das Ol. tereb. rectificatum gewonnen.

---

[1] Vgl. dazu S. 379.

[2] Vgl. *L. Mayer*, Trav. Solvay. 1901, Bd. 4, S. 73 ff.

[3] *Rubner*, Arch. f. Hyg. 1903, Bd. 46; *Winternitz*, Habil.-Schrift, Halle 1902; *Loewy* u. *Müller*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103; gesamte Literatur bei *Matthes* in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] Über die vasomotorischen Wirkungen kalter und heißer Wasserapplikation s. *O. Müller*, Med. Klinik 1909, Nr. 15; ältere Literatur bei *Matthes*, Lehrbuch der klin. Hydrotherapie. Jena 1903; vgl. auch *W. Winternitz*, Die Hydrotherapie 1877 (Neudruck Wien 1912); ders. in *Straßer-Marcuse*, Physikal. Therapie 1906; Kritische Zusammenfassung bei *J. Schütz*, Grundzüge der Heilquellenlehre. Wien 1919.

[5] *O. Müller*, Med. Klinik 1914; *J. Straßburger*, ebenda.

Nach kurzdauernder Einwirkung verursacht Terpentinöl auf der Haut Brennen und Rötung, nach langdauernder, in die Tiefe dringender Wirkung auch die Bildung von Blasen und Eiterpusteln. Die Schleimhaut des Magens und Darms wird von Terpentinöl nur schwach angegriffen, so daß innerlich 1·0 *g* und mehr wiederholt täglich ohne Schaden vertragen werden. Das Terpentinöl wird resorbiert und durch die Niere teils unverändert, teils als Terpenalkohol $C_{10}H_{16}O$ mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden; dem Harn erteilen die beigemengten Terpene einen an Veilchen erinnernden Geruch und antiseptische Kraft. Das letztere gilt namentlich von den Terpenen und

Balsamica. den Harzsäuren des Copaivabalsams, der Cubebenfrüchte und des Sandelholzöles, Ol. santali. Die im Harn auftretenden Harzsäuren fällen außerdem Eiweiß und wirken daher adstringierend (*Vieth*[1]). Wegen dieser desinfizierenden wie auch adstringierenden Eigenschaft, die dem Harn schon bei seiner Entstehung in der Niere durch die genannten „Balsamica" erteilt wird, wendet man letztere mit Erfolg bei entzündlichen und bakteriellen Erkrankungen der unteren Harnwege an.

Um die örtliche Reizung im Magen und Darm zu vermeiden, bedient man sich zweckmäßig der nicht flüchtigen und nahezu reizlosen Säureester von Terpenalkoholen wie des Salicylsäure-Santalolesters, der unter dem Namen Santyl als Harndesinfiziens empfohlen wird.

Auch die Nierengefäße werden wie die Hautcapillaren durch die durchtretenden ätherischen Öle entzündlich verändert, d. h. erweitert und durchlässiger, es kommt daher zu gesteigerter Diurese, aber auch gelegentlich zu Durchtritt von Eiweiß und Blutkörperchen.

Öl von Juniperus Sabina, In besonders hohem Grade reizend und wie es scheint auch nekrotisierend wirkt das ätherische Öl von Juniperus Sabina, das aus dem Alkohol Sabinol und verschiedenen Terpenen besteht; es ruft, innerlich genommen, Gastroenteritis, Hämaturie und starke Hyperämie der Beckenorgane, unter Umständen Abortus hervor. Äußerlich ist es in Form von Sabinasalbe als langsam wirkendes Zerstörungsmittel bei polypösen Wucherungen, spitzen Kondylomen u. dgl. benutzt worden.

Ein kleiner Teil des resorbierten Terpentinöles wird mit der Atemluft in die Lungen ausgeschieden und kann hier bei putrider Bronchitis oder Lungengangrän desodorierend und desinfizierend wirken. Ferner vermindert das Terpentinöl — zumal wenn seine Dämpfe eingeatmet werden — die Schleimabsonderung der Luftwege und wird deshalb mit Vorteil bei Bronchorrhoe verwendet.

Campher. Auch der Campher $C_{10}H_{16}O$, in alkoholischer Lösung — Campherspiritus — oder als Campheröl, kann als schwachwirkendes Hautreizmittel verwendet werden[2].

Arnica. Als Volksmittel dient die Arnicatinktur, aus den Blüten von Arnica montana hergestellt, sie enthält hautreizendes ätherisches Öl und das harzartige Arnicin.

Essigsäure, Ameisensäure Weitere Mittel zu gleichen Zwecken sind verdünnte Säuren, verdünnte Essigsäure, Acetum, Essig (mit 6% Essigsäure) oder Acet. aromaticum (ca. 8% Essig mit arom. Ölen und Spiritus) und verdünnte Ameisensäure in Form von Ameisenspiritus (ca. 4% A. in verdünntem Weingeist).

---

[1] *Vieth,* Med. Klin. 1905, Nr. 50.

[2] Der synthetische Campher ist dem natürlichen ganz gleichwertig. Vgl. *Joachimoglu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80.

Ferner Ammoniak in Form von Linimenten mit anderen Hautreizmitteln gemischt, z. B. Linim. ammoniato-camphoratum (1 T. Liqu. Ammon. caust. und 3 T. Campheröl und Ol. papaveris), Linim. ammoniatum, Linim. saponato-camphoratum etc. Wässerige Ammoniaklösung oder Ammoniak enthaltendes Salzgemisch (Riechsalz, Ammon. carbonat.) können als Riechmittel zur reflektorischen Reizung der Atmung und der Vasomotoren dienen. *Ammoniak.*

Konzentriertes Ammoniak ruft beim Einatmen sofort brennenden Schmerz, Glottiskrampf und Ödem hervor und heftige Reizung der Larynx- und Trachealschleimhaut mit starker Schwellung und Exsudatbildung. Auf der Epidermis verursacht konzentrierte wässerige Ammoniaklösung schon nach viertelstündiger Einwirkung heftiges Brennen, Rötung und Blasenbildung.

Ebenso wirken verdünnte Alkalien, Pottasche und Sodalösungen, alkalihaltige Seifen, namentlich die weiche Kaliseife Sapo kalinus, rein oder als Seifenspiritus. Wässerige Lösungen von Alkalicarbonaten und Seifen emulgieren die Hautfette und machen sie so leicht abwaschbar; bei längerer Einwirkung lockern sie die oberflächliche Epidermisschicht und reizen die sensiblen Nerven der Haut. *Verdünnte Alkalien.*

Schwefelalkalien reizen viel heftiger, weil sie die Keratine der epidermoidalen Gebilde erweichen und lösen und dadurch in die Tiefe dringen. Auch Schwefel selbst wirkt in Salben und Pasten gleichartig, wenn auch sehr viel schwächer: er wird durch Berührung mit dem Epithel allmählich in Schwefelalkali übergeführt (vgl. S. 230). *Schwefelalkalien*

Wird ein Brei von Schwefelcalcium, bereitet durch Einleiten von H_2S in Kalkmilch, auf eine behaarte Stelle gerieben, so werden die Haare alsbald in eine leicht abwaschbare Masse verwandelt. Im Orient wird Schwefelcalciumpaste als Rasiermittel benutzt. *als Enthaarungsmittel.*

Indifferente, nicht lipoidlösliche Stoffe, wie die meisten neutralen Salze, dringen nicht merklich durch die Epidermis hindurch, es sei denn, daß sie mechanisch in die mit lebendigem Epithel versehenen Talgdrüsen der Haut gelangen[1], oder daß die Epidermis durch anhaltende Quellung in feuchter Wärme (protrahierte warme Bäder, Kataplasmen) wesentlich gelockert wird. Vorangehende Entfettung der Haut durch Behandeln mit Äther, Alkohol oder Chloroform erleichtert das Eindringen der Salze (*Winternitz*[2]). *Lipoidunlösliche Stoffe.*

Aus Salben werden lipoidunlösliche Stoffe (Salze u. dgl.) demnach nur dann von der Haut resorbiert, wenn sie gründlich in die Haut eingerieben, nicht nur aufgestrichen werden. *Salben.*

Die Beschaffenheit der Salbengrundlage — ob Fett, Wollfett oder Vaselin (Paraffin) — ist auch von Einfluß auf die Resorption der darin enthaltenen medikamentösen Stoffe; doch lassen sich allgemeine Regeln darüber nicht aufstellen[3].

Aus salzhaltigen Bädern (Seebädern, Moor- und Schlammbädern[4] etc.) werden von der Haut keine Bestandteile unmittelbar aufgenommen; *Salze, Seebäder.*

---

[1] Auch für die lipoidlöslichen Stoffe bilden die Talgdrüsen die Eingangspforte (*Oppenheim*, Wiener med. Woch. 1908, Bd. 8).

[2] *Winternitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28.

[3] *Sauerland*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 56.

[4] Über die Wirkung und Bestandteile (Ferrisalze, Aluminiumsalze und freie Huminsäuren) der Moor- und Schlammbäder vgl. *R. Kobert* u. *L. Triller*, Zeitschr. f. Balneol. 1915/16, Bd. 9, Heft 3/4.

es bleibt aber stets von dem Salzgehalt auch nach dem Abtrocknen oder Abspülen mit süßem Wasser eine beträchtliche Spur an der Haut haften, wovon man sich noch tage-, mitunter wochenlang nach dem Gebrauch der Salzbäder durch den Geschmack der Haut leicht überzeugen kann. Diese von der Haut oberflächlich adsorbierten Salzmengen reiben sich von selbst allmählich in die Hautdrüsen und zwischen die Epithelien ein und bewirken so eine gelinde, aber nachhaltige Reizung der Haut, Wärmegefühl und Röte, wie sie zur reflektorischen Anregung des Nervensystems und Stoffwechsels erwünscht ist.

Jod. Sehr wirksam und für scharf begrenzte und leicht abstufbare Reizung geeignet ist das Jod; es wird zu 10% in Weingeist (Tinct. Jodi) oder zu 1% mit Jodkalium in Wasser gelöst (*Lugol*sche Lösung) verwendet.

Das Jod verdunstet bei gewöhnlicher Temperatur; es haftet daher auf der offenen Hautoberfläche nicht lange und die anfangs tiefbraune Färbung schwindet bald zu einem lichten Gelb. Nach dem Aufpinseln von Jodtinktur entsteht ein Gefühl von Wärme und Stechen, die Haut rötet sich, und bei langanhaltender und oft wiederholter Jodapplikation können sich große seröse Blasen bilden. Hyperämie und seröse Durchtränkung können sich bis in beträchtliche Tiefe unter den mit Jod behandelten Stellen erstrecken und daselbst cytolytische Einschmelzung und Resorption von erkrankten Geweben sowie von pathogenen Stoffen bewirken. Daher wird Jod mit Vorliebe zur Beseitigung von entzündlichen Tumoren und Drüsenschwellungen, Gelenkentzündungen etc. angewendet. Auch kann Jodlösung in entleerte Cysten, Hydrocelesäcke u. dgl. injiziert werden, um eine adhäsive Entzündung und Verklebung der Wände zu veranlassen; wenn es aber in zu großer Menge injiziert wird, kann schwere Vergiftung *Jodvergiftung.* durch das resorbierte und in den Darmtractus und durch die Nieren sich ausscheidende Jod entstehen: heftige Gastroenteritis mit anhaltendem Erbrechen, serösen Ergüssen in die Pleurahöhle, Nierenentzündung, schweres Koma (*Rose*[1]). Dasselbe kann aber auch geschehen nach zu ausgedehnter Aufpinselung von Jod auf die äußere Haut zum Zwecke chirurgischer Desinfektion, als worauf hier *Gegenmittel.* ausdrücklich hingewiesen wird. Bei drohender oder schon eingetretener Jodvergiftung soll Natriumthiosulfat in reichlichen Mengen (5% in Wasser) subcutan oder intravenös gegeben werden.

Auf Schleimhäuten ist die Wirkung der Jodlösung begreiflicherweise intensiver als auf der Epidermis: die oberflächlichen Epithelschichten lösen sich in Fetzen ab und hinterlassen einen stark hyperämisierten Grund. Die sensiblen Nervenenden werden nach kurzer Reizung betäubt und getötet, so daß die bepinselten Stellen eine Zeitlang stumpf und nahezu unempfindlich werden. Im Magen wird diese Jodanästhesie zur Bekämpfung von hartnäckigem reflektorischem Erbrechen verwertet.

Senföl. Endlich ist in dieser Gruppe der Hautreizmittel das Senföl anzuführen, das Ol. sinapis aethereum.

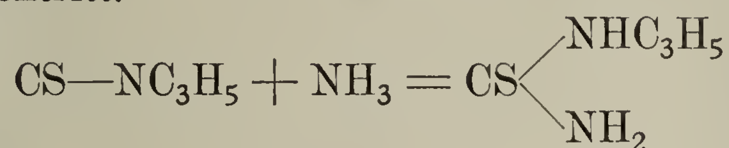
Es entsteht durch fermentative Spaltung aus dem in dem Samen von Brassica nigra enthaltenen myronsauren Kalium (Sinigrin) $C_{10}H_{16}NS_2KO_9$, welches dabei unter Wasseraufnahme in Senföl (Isosulfocyanallyl $CS.N.C_3H_5$), Trauben-

[1] *Rose, Virchows* Arch. 1866, Bd. 35.

zucker und Kaliumbisulfat zerfällt. Das wirksame Ferment Myrosin ist im Senfsamen selbst enthalten und tritt in Wirksamkeit, wenn der zerstoßene Samen — das Senfmehl — mit Wasser befeuchtet wird.

Das Senföl hat einen äußerst stechenden Geruch und ruft auf der Haut heftiges Brennen und Rötung, bei starker Einwirkung auch Blasenbildung hervor. Es wird entweder in Form des Senfpflasters, Senfteiges verwendet, wobei es allmählich sich entwickelt und eine sich langsam steigernde Reizung unterhält, oder als Einreibung in Form des Senfspiritus (2 : 100 Spir.).

Weiter als bis zur starken Rötung soll man es nicht kommen lassen, weil erfahrungsgemäß die durch Senföl erzeugten Blasen nur langsam heilen. Gleichzeitige Einreibung mit ammoniakhaltigen Präparaten ist zu vermeiden, weil Ammoniak mit Senföl leicht zu Thiosinamin zusammentritt.



$$CS—NC_3H_5 + NH_3 = CS\langle{}^{NHC_3H_5}_{NH_2}$$

Fibrolysin. Das Thiosinamin (Allylthio-Harnstoff), neuerdings auch in Verbindung mit Natriumsalicylat als Fibrolysin bezeichnet, hat, auf die äußere Haut gebracht, gar keine Wirkung; subcutan injiziert (nach *Hebra* am besten in alkoholischer Lösung zu 15%, das Fibrolysin in wässeriger Lösung) ruft es nicht sehr erhebliche Schmerzen und Rötung hervor; es wird resorbiert und entfaltet angeblich eine erweichende Wirkung auf das fibröse Gewebe von Narben und sonstigen Bindegewebswucherungen. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf der durch Thiosinamin und übrigens auch durch andere Allylverbindungen beförderten Umwandlung von Kollagen in den löslichen Leim[1]. Es wird zur Erweichung von narbigen Contracturen an den Extremitäten und von Strikturen, z. B. im Oesophagus sowie von Myositis ossificans[2] empfohlen; auch an Neoplasmen (Mäusecarcinom) ist die einschmelzende Wirkung der Allylverbindungen beobachtet worden[3]. Aber auch frische Verklebungen, z. B. nach Bauchoperationen, Fisteloperationen u. a. m. sollen sich leicht lockern und daher durch Thiosinamininjektion gefährdet sein (*Teleky*[4]). Wiederholt sind nach Thiosinamininjektionen Vergiftungssymptome, Fieber, Erbrechen, Muskelschwäche beobachtet worden[5].

2. Blasen und Eiterung bewirkende Mittel, Vesicantia und Suppurantia.

Vesicantia und Suppurantia. *a)* Als Vesicantia kommen von den in der Einleitung hier zusammengefaßten Substanzen für den medizinischen Gebrauch nur die spanischen Fliegen (Canthariden) und als Volksmittel der Seidelbast (Daphne mezer.) und die Früchte von Anacardium occident. (Elefantenläuse) in Betracht.

Canthariden. Die spanischen Fliegen sind weder spanisch noch sind es Fliegen, sondern 2—3 *cm* lange, smaragdgrüne Käfer der Species Lytta vesicatoria, die in ganz Mittel- und Südeuropa und in Asien verbreitet ist. Sie enthalten in ihren Weichteilen das in Wasser unlösliche, in Fetten, Äther, Alkohol lösliche Säurelacton Cantharidin $C_{10}H_{12}O_4$, welches den wirksamen Bestandteil darstellt. Auch andere Käferarten der Gattungen Lytta, Meloë, Zonabris enthalten Cantharidin.

---

[1] *Starkenstein,* Therap. Monatsh. Februar 1910, XXIV.
[2] Vgl. *Mendel,* Deutsche Z. f. Chir. 1911, Bd. 113, S. 407; *Brandenburg,* Arch. f. klin. Chir. 1909, Bd. 1; Fortschr. d. Med. 1912, S. 1186.
[3] *Königsfeld* u. *Prausnitz,* Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 50.
[4] *Teleky,* Zentralbl. f. d. Gr. d. Med. u. Chir. 1901, Bd. 4, daselbst Literatur.
[5] Vgl. *Charteris,* The Glasgow Med. Journ., Sept. 1910.

Die Canthariden werden in Form von Pflaster (Empl. canth. ordin. und perpet.), als Ung. canthar. und Collodium cantharidatum auf die Haut appliziert, um entweder eine Rötung zu bewirken (Empl. canth. perpet.) oder Blasen zu ziehen: bald nach Auflegen des Präparates rötet sich unter ihm die Haut und wird schmerzhaft; nach einigen Stunden hebt sich die Epidermis vom Corium und bildet eine von gelblich-seröser leukocytenhaltiger Flüssigkeit erfüllte Blase; der Schmerz und die Rötung sind dann geschwunden, das Corium blaß. Nach der Entleerung der Blase pflegt rasch Neubildung der Epidermis und Heilung einzutreten. Wenn aber das entblößte Corium von neuem mit Cantharidin behandelt wird, so kann heftige purulente Entzündung folgen.

Gelangen kleine Mengen von Canthariden, z. B. 1·0 der Tinktur (0·5! pro dosi, 1·5! pro die), in den Magen, so entsteht nur ein Gefühl von Wärme im Leibe; nach großen Gaben kann heftige Gastroenteritis, Schwellung der Submaxillardrüsen, starker Speichelfluß eintreten. Aber auch nach der Eingabe wiederholter kleiner, örtlich wenig reizender Mengen von Canthariden, wie auch nach wiederholter Applikation von Cantharidenpflaster auf die Haut tritt leicht durch resorbiertes Cantharidin eine schwere Glomerulonephritis ein und unter Umständen eine heftige Reizung des Urogenitaltractus: Harndrang, schmerzhafte Harnentleerung sowie Hyperämie und sensible Erregung der Genitalorgane. Der letztere Umstand erklärt den früher nicht seltenen Mißbrauch der Canthariden als Abortivmittel und als Aphrodisiacum.

Die Nierenschädigung ist wesentlich abhängig von der Reaktion des Harns: an Kaninchen ruft nach *Ellinger*[1] das Cantharidin bei alkalischem Harn eine kaum nennenswerte Albuminurie, bei saurem Harn aber leicht eine sehr heftige hämorrhagische Nephritis hervor, die zum Tode führt. Bei der Gefahr einer Cantharidinvergiftung am Menschen wird man demnach für starke Alkalisierung des Harns durch Zufuhr von Alkali (Magnesia usta, citronensaures Natron etc.) zu sorgen haben.

Das Lacton Cantharidin verbindet sich in Wasser mit Alkalien zu wasserlöslichen cantharidinsauren Salzen. Cantharidinsaures Natron ist auf *Liebreichs*[2] Empfehlung in sehr verdünnter Lösung (1 : 10.000) in subcutaner Injektion angewendet worden, um die Durchlässigkeit der kleinen Blutgefäße allgemein zu steigern und so an Stellen mit bereits bestehender entzündlicher Gefäßveränderung eine stärkere seröse Durchtränkung mit ihren oft heilsamen Folgen herbeizuführen. Tatsächlich sind damit auffallende Heilerfolge, u. a. bei Lupus der Haut erzielt, oft jedoch auch zugleich Nierenreizungen verursacht worden, so daß die Anwendung hat aufgegeben werden müssen.

Seidelbastrinde. Daphne mezereum liefert die Seidelbastrinde, die zur Erzeugung von Blasen und zur Unterhaltung langdauernder Eiterungen als Volksmittel gebraucht wird.

Cardol. Mit Hilfe des ölartigen Cardols, des heftig hautreizenden Giftes von Anacardium occidentale, wird ein Blasentaffet hergestellt, der ebenfalls zu Heilzwecken dient.

b) Die übrigen in der Übersicht hier zusammengestellten vesicatorischen und suppurativen Gifte dringen fast alle nicht in die unversehrte Epidermis, sondern entfalten ihre schädigende Wirkung auf die Gefäße nur an offenen Wunden und Schleimhäuten oder nach der Resorption vom subcutanen Zellgewebe oder vom Darmkanal aus (sog. Arzneiexantheme).

---

[1] *Ellinger,* Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 8.
[2] *Liebreich,* Therap. Monatsh. 1891, Bd. 5, S. 169.

Praktisch kommt von ihnen nur das A b r i n in Betracht, die giftige, vielleicht albuminoide Substanz der Samen von Abrus praecatorius, die auf der Schleimhaut eine mehr oder minder heftige eiterige Entzündung hervorruft und in der Augenheilkunde Verwendung findet (vgl. S. 179); sowie ferner das T u b e r k u l i n (vgl. S. 613). (In betreff der „Serumkrankheit“ vgl. *v. Pirquet,* Allergie, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908, Bd. 1.) *Abrin.* *Tuberkulin.*

3. Zelltötende — kaustische und nekrotisierende — Gifte.

Zelltötende Gifte.

Die Stoffe dieser Gruppe dienen nicht dazu, eine Entzündung zu Heilzwecken herbeizuführen, sondern um krankhafte Gewebe zu zerstören. Fast momentan geschieht das durch die Einwirkung von chemisch stark eingreifenden Substanzen, wie Ätzalkalien, konzentrierten Säuren und einigen Schwermetallsalzen.

Die Ätzalkalien (Kalium causticum fusum, Stangen von Kaliumhydroxyd) schmelzen Eiweiß- und Hornsubstanzen unter Zersetzung zu einer sulzigen, wasserlöslichen Masse ein: durch die zerstörte Zellmasse sickert das Ätzmittel weiter, so daß die schmerzhafte Ätzung weder zeitlich noch örtlich scharf begrenzt bleibt. Durch Mischen von Ätzkali mit dem wenig löslichen Ätzkalk (Wiener Ätzpasta) kann dem Weitergreifen der Ätzung einigermaßen vorgebeugt werden. *Ätzalkalien.*

Von den S ä u r e n löst Milchsäure ebenfalls Eiweiß und Horngewebe, die Ätzung mit ihr ist daher unscharf und anhaltend schmerzhaft; gesunde Zellen sind ihr gegenüber jedoch sehr widerstandsfähig, so daß sie dazu benutzt werden kann, elektiv krankhafte Gewebe (Neubildungen) zu zerstören. *Säuren.*

Von den anderen Säuren werden als Ätzmittel vorzugsweise benutzt die r a u c h e n d e S a l p e t e r s ä u r e, Acid. nitricum fumans, und die T r i c h l o r e s s i g s ä u r e, Acid. trichloraceticum. Beide bilden mit dem zerstörten Gewebe einen festen, lederartigen Schorf, und ermöglichen deshalb eine scharfbegrenzte und nur kurze Zeit schmerzhafte Ätzung. Die Salpetersäure hinterläßt einen citronengelben Schorf von nitriertem Eiweiß (Xanthoprotein). Die konzentrierte wässerige Lösung der Trichloressigsäure macht weißliche Schorfe.

Die C h r o m s ä u r e CrO_3, rote, an der Luft zerfließliche, leicht in Wasser lösliche Krystallmasse, ist als sehr kräftiges Ätzmittel verwendet, wegen seiner hochgradigen Giftigkeit aber wieder aufgegeben worden.

Keine therapeutische, sondern nur toxikologische Bedeutung hat die durch Phosgen, $COCl_2$, erzeugte Säurevergiftung: das lipoidlösliche Gas dringt leicht in die zunächst erreichten Zellen, beim Einatmen also in die Epithelien und Gefäßendothelien der Atemwege und zerfällt i n i h n e n sofort zu CO_2 und HCl; die so in die Zellen „eingeschlichene“ freie Säure tötet sie ab und verursacht schweres, meist tödliches Lungenödem. *Phosgen.*

Ähnlich wie die freien Säuren, wenn auch schwächer, ätzen die z. T. hydrolytisch dissoziierten S a l z e d e r s c h w e r e n M e t a l l e: sie fällen das Eiweiß unter Bildung von Säurealbuminat und von Metallalbuminat und zerstören so alles Protoplasma. *Metallsalze.*

Sie werden verwendet entweder in Substanz als Ätzgifte (Argentum nitricum fusum, Höllenstein, Lapis infernalis; mit Kalisalpeter zusammengeschmolzen als Lapis mitigatus; Cuprum sulfuricum; Alumen; Cuprum aluminatum) oder in kon-

zentrierter wässeriger Lösung oder in Pastenform (z. B. Chlorzinkpasta, mit Stärke gemischtes Chlorzink).

Werden nicht alle Bestandteile des Protoplasmas zugleich von einer Substanz chemisch angegriffen, sondern nur einzelne ihrer Elemente, so wird die Zelle nicht ohneweiters zerstört, sondern nur geschädigt und unter Umständen zum Absterben gebracht. So kann z. B. schon die Störung des osmotischen Zustandes einer Zelle, d. h. ihres Wasser- und Salzgehaltes, zumal wenn sie ohnehin nur noch wenig lebensfähig ist, sie zum Sterben und Zerfallen bringen; und in dieser Weise mag reines Wasser durch Minderung, konzentrierte Salzlösungen, reines Glycerin u. a. m. durch Steigerung der osmotischen Spannung die oberflächlichen Zellen der Magenschleimhaut töten und damit die Regeneration neuer Schleimhautzellen begünstigen.

Arsenik. Unfehlbar wirksam zum langsamen Töten der Zellen ist das Arsenik, Arsentrioxyd As_2O_3, ein weißes, in Wasser schwer lösliches, geschmackloses Pulver. Es ruft weder auf Wunden noch Schleimhäuten unmittelbar eine sensible oder sonst entzündliche Reizung hervor; die von gelöstem Arsenik betroffenen Zellen sterben aber ab und zerfallen nach einigen Tagen nekrotisch; es können so tiefgehende Substanzverluste und Zerstörungen von Geweben herbeigeführt werden. Arsenik wird von Zahnärzten mit gutem Erfolg benutzt, um in hohlen Zähnen und ihren Wurzelkanälen die Zahnnerven langsam und in der Regel ohne erheblichen Schmerz zu töten und zum Zerfall zu bringen.

Antimonoxyd. Ganz ähnlich wie Arsenik macht auch Antimonoxyd Zellnekrose; die medizinisch wie technisch wichtigste Antimonverbindung ist der Brechweinstein, Tartarus stibiatus; in ihm ist aber nicht das Antimon-Ion Sb''', sondern das Ion Antimonyl $(SbO)'$ enthalten, welches anscheinend keine unmittelbare Giftwirkung hat. Durch Säuren wird das Salz zerlegt unter Bildung der orthoantimonigen Säure $Sb(OH)_3$, bzw. Antimonoxyd Sb_2O_3. Daher wirkt der Brechweinstein in Salben oder Pasten auf die Haut gebracht nur an den Stellen nekrotisierend, wo er durch saures Sekret zerlegt und in wirksame Form gebracht wird, d. h. an den Mündungen und in den Follikeln der Hautdrüsen: es bilden sich dann kleine nekrotische Herde in Form von Pusteln, ähnlich wie bei der Variola; daher der Name Pockensalbe für Ung. tartari stibiati.

Enzyme. Auch verdauende Enzyme (Trypsin; Papayotin, aus der Carica Papaya gewonnenes eiweißverdauendes Ferment) hat man zur langsamen Zerstörung von pathologischen Gebilden verwendet.

II. Entzündungshemmung.

Da, wie wir gesehen haben, der Entzündungsvorgang durch sensible Reize reflektorisch ausgelöst oder doch wesentlich gesteigert wird, so werden zunächst alle Mittel, welche am Ort der Entzündung die sensiblen Reize herabmindern oder beseitigen, auch die Entzündung schwächen. Weiter werden aber alle Mittel, welche die abnorme Weite und Durchlässigkeit der Gefäße sowie auch solche, die die Beweglichkeit der Eiterzellen, d. i. der Leukocyten herabsetzen, ebenfalls entzündungswidrig wirken. Endlich

wird der Entzündungsvorgang ätiotrop bekämpft werden können durch Entfernung oder Unschädlichmachen pathogener Entzündungserreger.

Danach können wir die folgenden Gruppen entzündungswidriger Mittel aufstellen: 1. Analgetische Mittel, 2. Adstringentia, 3. ätiotrope Mittel; die ätiotropen werden an anderem Orte, S. 564, besprochen werden.

1. Analgetische Mittel.

Analgetische Mittel. *Kälte.*

Eines der am häufigsten angewandten Mittel ist die Kälte, Auflegen von Eisbeuteln etc. Selbstverständlich kommt dabei auch die circulationsverlangsamende, gefäßverengende und die Leukocyten lähmende Wirkung der Kälte mit hinzu.

Auf die Entzündungshemmung durch Analgetica hat namentlich *Spieß*[1] aufmerksam gemacht. Die dabei in Betracht kommenden örtlich wirkenden[2] Mittel sollen aus begreiflichen Gründen längere Zeit hindurch analgesieren, dürfen also nicht durch Lösung und Resorption rasch vom Applikationsort verschwinden. Es werden mithin nur die schwerlöslichen, z. B. Anästhesin (s. S. 147), geeignet sein, oder sie müssen, wie z. B. bei dem Alkoholverband der Panaritien in überschüssiger Menge appliziert werden, falls sie dafür genügend ungiftig sind. Ohne Zweifel beruht auch bei den vielgebrauchten chemisch indifferenten Deck- und Schutzmitteln, den Mucilaginosis (Gummi arab., Stärkeschleim, Pflanzenschleim), den indifferenten Salben (Ung. cereum, simplex, Paraffini, leniens etc.) und Pflastern (Collemplastra etc.) und den Streupulvern (Talcum, Magnesiumsilicat; Amylum tritici, Weizenstärke; Amyl. oryzae, Reisstärke) die entzündungsmildernde Wirkung wesentlich mit auf dem Abhalten chemischer oder mechanischer sensibler Reize. *Anästhesin.* *Schutzmittel Salben etc.*

Überraschenderweise hemmen aber auch die Entzündung, soweit es sich nach der entzündlich-chemotischen Senfölreaktion an der Conjunctiva des Auges beurteilen läßt, bei subcutaner Injektion viele Substanzen, die sich als centralanalgetisch erwiesen haben, so namentlich Atophan (Phenylchinolincarbonsäure[3]), weniger stark Salicylate, Antipyrin, Chinin und Morphin[4]. Der Zusammenhang ist noch nicht aufgeklärt, doch stimmt die experimentelle Beobachtung gut zu der alten ärztlichen Erfahrung, daß durch den Gebrauch dieser Mittel rheumatische und katarrhalische Entzündungen, wie Angina, Laryngitis, Bronchitis, Pleuritis, nicht nur symptomatisch an Schmerzen, Schluckbeschwerden, Hustenreiz etc. erleichtert, sondern selbst wirklich eingeschränkt und abgekürzt werden. Eine lehrreiche Bestätigung bildet die Beobachtung von *Gaisboeck*[5]: Bei einem akuten Gelenkrheumatismus schwanden nach einem hemiplegischen apoplektischen Insult mit dem Erlöschen der Empfindung auch sogleich die entzündlichen Schwellungen der Gelenke.

---

[1] *Spieß,* Münchner med. Woch. 1906, Nr. 8.
[2] Vgl. *Bruce,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 424.
[3] *Starkenstein* u. *Wiechowski,* Münchner med. Woch. 1913, Nr. 2.
[4] *Januschke,* Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 22.
[5] Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 339.

Beim Chinin spielt auch wohl seine lokalanästhesierende Wirkung[1] mit, vielleicht aber auch seine Fähigkeit, die Leukocyten zu betäuben und somit ihre Auswanderung aus den Blutgefäßen zu erschweren. Von *Binz* und seinen Mitarbeitern ist dies am entzündeten Froschmesenterium nachgewiesen worden. Es ist danach nicht ausgeschlossen, daß drohende Eiterungen durch innerliche Gaben von Chinin verhindert oder bestehende eingedämmt werden können (*Binz*[2]). Bei eiterigen Katarrhen der Luftwege (eiterigem Schnupfen) hemmen große Chiningaben erfahrungsgemäß den Entzündungsprozeß (Chinin, Chinidin sind Bestandteile verschiedener „Katarrhpillen“). Nach *Winternitz*[3] haben auch ätherische Öle, die ins Blut resorbiert worden sind, die Eigenschaft, an entzündeten Stellen die Bildung von Exsudaten einzuschränken und ihre Aufsaugung zu befördern.

Adstringentia.

2. Adstringentia.

Theorie ihrer Wirkung.

Wie schon auf S. 232 angegeben, schaffen die Adstringenzien an Wundflächen oder Schleimhäuten eine mehr oder minder feste und dichte Lage koagulierter oberflächlicher Zellschichten; die dem Adstringens zugänglichen Drüsen und Lymphspalten werden dadurch zum Teil verstopft, die Drüsenzellen selbst aber auch verändert und sekretionsunfähig (*Schütz*[4]), so daß die behandelte Stelle trocken wird. Sie wird aber auch blaß und schrumpft, weil die kleinsten Gefäße zur Contraction gebracht und in ihren Wandungen verdichtet werden. Damit wird das Hauptelement der Entzündung, die seröse Gewebsdurchtränkung durch Transsudation und ebenso die Emigration der Blutzellen aus den Gefäßen, eingeschränkt oder ganz aufgehoben (*Heinz*[5]).

Endlich darf nicht übersehen werden, daß die Adstringentien auch ätiotrop wirken, daß nämlich durch sie auch die Entzündungserreger betroffen, d. h. pathogene Mikroben getötet und, was wahrscheinlich noch wichtiger ist, die entzündlichen cytolytischen Fermente und die bei jeder Zellnekrose entstehenden phlogogenen Stoffe gefällt oder zerstört werden. Mit der Beseitigung dieser Substanzen nimmt dann auch die Erregung der sensiblen Nervenenden, der Schmerz, ab: die Adstringenzien wirken auf diese Weise auch schmerzlindernd.

An diesem Punkte berühren sich, wie man sieht, die Adstringenzien nahe mit den erst später zu besprechenden ätiotropen Antisepticis.

Die Mittel dieser Gruppe sind die Gerbstoffe, die Salze der schweren Metalle und des Aluminiums sowie das Calciumhydroxyd.

Pikrinsäure. *Formaldehyd.*

Es braucht kaum gesagt zu werden, daß zahllose organische Stoffe, die Eiweiß fällen und härten, wie z. B. das Trinitrophenol (Pikrinsäure), adstringierend wirken, jedoch wegen ihrer sonstigen Eigenschaften (Giftigkeit, Flüchtigkeit etc.) dazu praktisch sich nicht eignen. Von ihnen sei hier der Formaldehyd erwähnt, der in verdünnter Lösung (1—10%) zur Gerbung der Haut und örtlichen Beseitigung übermäßiger Schweißsekretion dienen kann.

Gerbstoffe und Metallsalze.

Über die Gerbstoffe ist das Erforderliche bereits S. 233 ff. gesagt worden; dort ist auch von den Metallsalzen das Bismutum subnitricum und subgallicum (Dermatol) sowie der Bleizucker, Plumb. aceticum, der Höllenstein, Argentum nitricum, und das Kalkwasser, Aqua calcis, erwähnt.

---

[1] *Schepelmann,* Ther. d. Gegenw. 1911, S. 545.
[2] *Binz, Virchows* Arch., Bd. 46.
[3] *Winternitz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.
[4] *Schütz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27.
[5] *Heinz, Virchows* Arch. 1889, Bd. 116.

Alle vorher besprochenen Ätzmittel, welche einen festen und lederartigen Schorf bilden, sind in starker Verdünnung Adstringentien, so daß selbst bei einer Ätzung, z. B. mit dem Höllensteinstift, die unter dem Ätzschorf gelegenen Teile von den geringen Spuren des durchgedrungenen gelösten Höllensteins adstringiert werden; und auf dieser, je nach der Anwendung variabeln Kombination von Gewebszerstörung und Entzündungsbeschränkung, d. h. Gewebserhaltung, beruht der Heilwert von vielen dieser Mittel.

Hierher gehören namentlich Argentum nitricum, Cuprum sulfuricum und aceticum, Zincum sulfuricum und aceticum, Alumen, Liquor ferri sesquichlorati. Letzterer dient auch zur Blutstillung bei Capillarblutungen, weil er das Blut leicht gerinnen macht.

Bilden die gewebszerstörenden Gifte keine festen, sondern lockere, weiche oder gar wasserlösliche Ätzprodukte, wie z. B. die Quecksilbersalze und insbesondere die Arsen- und Antimonverbindungen, so fehlt ihnen die adstringierende Wirkung. Umgekehrt ist die Ätzwirkung bei denjenigen Verbindungen gering oder ganz fehlend, die wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit oder ihres geringen Diffusionsvermögens nur eine schwache und äußerst oberflächliche chemische Wirkung entfalten können: dazu gehören, abgesehen von den Gerbstoffen als Adstringentien im engsten Sinne, die folgenden Oxyde und Salze: Zinkoxyd, Zincum oxydatum, weißes Pulver, in Pulver oder als Ung. Zinci (1 : 10 adeps suill.), Zinkpflaster u. dgl.; Plumbum oxydatum, Lithargyrum, Bleiglätte in Form der im Bleipflaster, Empl. Lithargyri-Diachylon simpl., enthaltenen Bleiseifen; Plumbum carbonicum, Cerussa, Bleiweiß im Empl. cerussae, Bleiweißpflaster; Liquor Plumbi subacetici, basisches Bleiacetat, im Bleiwasser, Aqua Plumbi, verdünnt (1 : 50 Wasser), trübt sich an der Luft durch Bildung von Bleicarbonat; Bismutum subnitricum, Magisterium Bismuti, basisches Wismutnitrat (s. S. 235), Bismutum subgallicum (Dermatol) und subsalicylicum.

Zinkoxyd, Bleiglätte etc.

Wismutsalze.

Diese beiden letzten Verbindungen haben vor dem Nitrat nur den einen Vorzug, daß bei internem Gebrauch eine Nitritvergiftung nicht vorkommen kann; weder die Gallussäure noch die Salicylsäure wirken adstringierend, stehen darin vielmehr der Salpetersäure nach.

Die basischen, in Wasser unlöslichen Wismutsalze werden von Schleimhäuten, selbst katarrhalisch stark erkrankten, nicht merklich resorbiert, ebensowenig von granulierenden Wundflächen. Wo sie aber mit frischen Wunden in Berührung kommen, werden sie ohne Ausnahme in lösliche Form — unbekannt welche — gebracht, resorbiert und können dann eine schwere Wismutvergiftung herbeiführen, bei der, ganz ähnlich wie bei der subakuten Quecksilbervergiftung, in der Mundhöhle, namentlich an erodierten Stellen der Zunge und des Zahnfleisches, schmutzig dunkelgefärbte Geschwüre, und im Dickdarm abwärts von der Ileocöcalklappe ausgedehnte Nekrosen auf der Höhe der schwarzgefärbten Schleimhautfalten sich bilden, und in der Niere eine Glomerulusnephritis entsteht (*Kocher, Mahne*[1]). Die Geschwürbildung im Mund- und Dickdarm hängt ebenso wie bei der Quecksilbervergiftung (*J. Almkvist*[2])

[1] *Kocher, Volkmanns* klin. Vortr. 1882, 224; *Mahne,* Berliner klin. Woch. 1905, Nr. 42.

[2] *J. Almkvist,* Dermatolog. Ztschr. 1906, Bd. 13, S. 827.

von der intracellulären und intravasculären Fällung des Metalloxyds durch Schwefelwasserstoff ab (*H. Meyer* und *Steinfeld*[1]).

Auch alle übrigen Wismutverbindungen, wie das Xeroform (Tribromphenolwismut), das Orphol (β-Naphtholwismut), das Airol (Wismutoxyjodidgallat) u. s. w., können giftig wirken, und es ist durchaus verwerflich, irgend eine Wismutverbindung als „absolut ungiftig" zu bezeichnen, wie es oft genug geschehen ist.

Essigsaure Tonerde.

Die letztere Bemerkung gilt ebenso für die Tonerdesalze; denn auch sie sind giftig, wenn sie zur Resorption kommen[2]. Als Adstringens — gleichzeitig als Antisepticum — wird die basisch-essigsaure Tonerde, Liqu. Aluminii subacetici, *Burow*sche Flüssigkeit, angewendet sowie verdünnte Lösungen von Alaun, von Aluminium sulfuricum, Aluminium acetico-tartaricum (Alsol) und Aluminium naphtholsulfonicum (Alumnol) u. a. m.

Kalkwasser und Chlorcalcium.

In welcher Weise das Kalkwasser örtlich adstringiert, ist S. 236 besprochen worden, ebenso der Vorzug, den es zugleich als schleimlösendes Alkali vor allen anderen, sauer reagierenden oder unlöslichen Adstringentien besitzt; letzterer Umstand kommt u. a. bei der Behandlung der diphtheritischen, mit Bildung dicker, mucinverklebter Pseudomembranen einhergehenden Rachenentzündung zur besonderen Geltung[3]. Aber auch das neutrale Calciumchlorid darf in gewisser Richtung als Adstringens, u. zw. als fernwirkendes Adstringens bezeichnet werden. Bei Tieren, die durch subcutane Injektion von Chlorcalcium mit Kalk angereichert sind, treten die Erscheinungen der Entzündung überhaupt nicht oder nur abgeschwächt auf:

Die Conjunctiva reagiert auf Senföl- oder Abrineinträufelung nicht wie sonst mit starker Hyperämie, Chemosis und Eiterung, die Pleura- und Perikardergüsse, die durch manche Infektionen und Vergiftungen sonst erzeugt werden, bleiben aus[4], die Entstehung von Hautexanthemen und Ekzemen wird verhindert oder doch erschwert[5]. Es scheint somit, daß der resorbierte Kalk die kleinsten Blut- und vielleicht auch Lymphgefäße abdichtet und weniger permeabel macht für Plasma und Blutkörperchen.

Die Wirkung tritt am sichersten ein nach subcutaner oder intravenöser[6] Injektion und hält dann etwa 24 Stunden[7] lang an. Aber auch vom Darmkanal aus kommt die Allgemeinwirkung zu stande, jedoch langsamer und in geringerem Grade. Innerlich können beim Menschen 100 cm^3 2 %ige Chlorcalciumlösung ohne Schaden oder Calciumlactat kaffeelöffelweise (3·0 pro dosi, 10·0 pro die) gegeben werden. Bei katarrhalischer Rhinitis, Jodschnupfen und Asthma ist durch 2—3tägige Kalkbehandlung in der Regel eine wesentliche Besserung zu erreichen[8]. Nicht hygroskopisch

---

[1] *H. Meyer* u. *Steinfeld,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20.

[2] *Siem,* Diss. Dorpat 1886.

[3] *Harnack,* Berliner klin. Woch. 1888, Nr. 18.

[4] *Chiari* u. *Januschke,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

[5] *A. F. Wright,* Lancet 1896, I., S. 153, 1905, II., S. 1096; *Luithlen,* Wiener klin. Woch. 1911, Nr. 20.

[6] Damit schlagende Heilerfolge bei Heufieber, Rhinitis etc. mitgeteilt von *C. Rose,* Berliner klin. Wochenschr. 1917, S. 1030; desgl. *F. Vollbracht,* Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 23.

[7] *Leo,* Deutsche med. Woch. 1911, Nr. 1, daselbst Literatur. Ders.: Kalksalze bei Darmentzündungen. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 23.

[8] *Januschke,* Ztschr. f. Balneol. VI., 1913, Nr. 9, daselbst Literatur. Kalksalz nützlich bei Brom- und Jodkuren: *E. Frey,* Med. Klin. 1914, Nr. 9.

und leicht löslich, zu intravenöser Injektion empfohlen: Harnstoffchlorcalcium (Afenil); Calciglycin ist die entsprechende Glykokollverbindung.

Zur subcutanen Injektion wären auch nur dünne 1—2%ige Lösungen zu nehmen, weil sonst an der Injektionsstelle Verschorfung entstehen kann. Auch muß betont werden, daß Calciumsalze keineswegs ungiftig sind: Tiere, denen 0·3—0·4 *g* $CaCl_2$ pro Kilo subcutan injiziert worden, gehen in einigen Tagen unter centraler Lähmung zu grunde[1].

In anderer Weise, aber mit ähnlichem entzündungswidrigen Erfolg wirkt auch das Suprarenin (Adrenalin). Es ist bekannt, daß subcutan oder intravenös beigebrachtes Suprarenin die Resorption von chemischen Stoffen aus serösen Höhlen und aus dem Unterhautzellgewebe stark verzögert, wahrscheinlich durch lang anhaltenden Krampf der contractilen Elemente der Lymphcapillaren[2]: diese Gefäßverschließung hemmt nun auch die entzündliche Transsudation, wie neuere Versuche von *A. Fröhlich* gezeigt haben, in denen durch intravenöse Injektion des andauernder wirkenden und weniger allgemein giftigen Rechts-Suprarenin beim Kaninchen die Senfölentzündung der Conjunctiva ähnlich wie durch $CaCl_2$-Behandlung verhindert werden konnte[3]. Die antineuralgische Wirkung der Adrenalininjektion[4] läßt den engen Zusammenhang peripherer Gefäßverengung mit Schmerzdämpfung (vgl. S. 545) deutlich erkennen. *Suprarenin.*

Gewissermaßen als fernwirkende Adstringentien dürfen wahrscheinlich auch indifferente Kolloide betrachtet werden; in Versuchen über die Reaktionsempfindlichkeit der Haut gegen entzündungserregende Reize (z. B. Crotonöl) hat *Luithlen*[5] gefunden, daß die subcutane oder intravenöse Vorbehandlung mit artfremdem oder arteignem Serum oder Plasma, mit Wittepepton, Gelatine, Kieselsäure[6] oder Stärke sogleich oder schon in wenigen Tagen bewirkt, daß die Haut auf Entzündungsreize viel schwächer als sonst reagiert; auch wiederholte Aderlässe haben den gleichen „antiphlogistischen" Erfolg wegen des kompensatorischen Eintritts von Gewebsspaltenplasma ins Blut (*Luithlen*[7]). Es ist festgestellt, daß der Grund dieser Entzündungshemmung nicht etwa in beschleunigter Blutgerinnung zu suchen ist, sondern höchstwahrscheinlich in verminderter Durchlässigkeit der Blutcapillaren, wodurch Exsudation und Transsudation gehemmt werden. Dies erklärt teilweise die klinischen Beobachtungen des heilenden Ein- *Kolloide.*

[1] Die normale Entzündungsbereitschaft ist ein natürlicher Schutz gegen Infektionserreger; die Hemmung dieses Schutzes durch Calciumchlorid kann unter Umständen verhängnisvoll werden: vgl. *W. E. Bullock* u. *W. Cramer*, 6th Report Imp. Cancer Research. Fund., London 1919.

[2] *Meltzer* u. *Auer*, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1903/04, Vol. I., S. 38; *A. Exner*, Ztschr. f. Heilk. 1903, Nr. 12.

[3] *A. Fröhlich*, Zbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, Nr. 1; über örtliche Adrenalinapplikation, Inhalieren bei Entzündung der Luftwege vgl. *Zülzer*, Berliner klin. Woch. 1911, Nr. 7; vgl. auch *Januschke*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 22 u. 28.

[4] *Gaisboeck*, Med. Klinik 1913, Nr. 11.

[5] *Luithlen*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 17. Vgl. auch *Döllken*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 46/47, und *Löwenstein*, Therapie d. Gegenwart 1915, Nr. 9: Bakterientoxine gegen Neuritis. Ferner: *P. Saxl*, Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1916, und *R. Schmidt*, Med. Klinik 1916; *Döllken*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 10 u. a.: Milchinjektionen bei entzündlichen Krankheiten. *v. Gröer*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, Bd. 7, H. 3; *Starkenstein*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17.

[6] Über die specifisch heilsame Wirkung der Kieselsäure, namentlich auf das Lungengewebe, auch nach Zufuhr durch den Magendarm in Form kieselsäurehaltiger Wässer oder Pflanzenauszüge (Equisetum, Polygonum u. a.) vgl. *R. Kobert*, Über kieselsäurehaltige Heilmittel. Rostock 1918, und *A. Kühn*, Therap. Monatshefte 1919, Bd. 33, S. 201.

[7] *Luithlen*, Med. Klinik 1913, Nr. 42; Wiener med. Woch. 1919, Nr. 21/22.

flusses von Serum- und Blutinjektionen und von Aderlässen auf exsudative Hautaffektionen (Urticaria, Ekzem, Pruritus etc.).

Kolloidtherapie. Diese „Umstimmung" der an der Entzündungsreaktion beteiligten Gewebselemente durch alle die vorgenannten Stoffe ist noch nicht verständlich. Wesentlich scheint dabei nur der kolloidale Zustand der parenteral zugeführten körperfremden oder entfremdeten[1] Stoffe zu sein; auch die mit dem gleichen Heilerfolg intramuskulär injizierten, nicht kolloidalen Reizstoffe, wie konzentrierte Salzlösungen[2] oder Terpentin[3] erzeugen an der Injektionsstelle durch Gewebseinschmelzung heterologe albuminoide Zerfallsstoffe und wirken durch diese Kolloide. Wahrscheinlich ist auch der Nutzen der kolloidalen Metalle (Elektrargol u. a.) zum Teil auf ihren Kolloidzustand zu beziehen. Man kann daher mit *Luithlen* das Ganze wohl mit Recht als Kolloidtherapie bezeichnen, womit wenigstens das erkennbar Gemeinsame aller dieser ähnlich wirkenden, sonst aber ganz verschiedenen Stoffe gekennzeichnet wird.

Ganz besonders empfindlich für jede auch nur schwache chemische oder physikalische Änderung des Blutes, wie z. B. die Gerinnung, sind die Blutplättchen; sie zerfallen ungemein leicht und liefern dabei stark wirkende, selbst aber auch leicht veränderliche Gifte, die dementsprechend wechselnde und zum Teil einander entgegengesetzte Wirkungen auf Körperorgane und Stoffwechsel ausüben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese toxischen Blutplättchenstoffe, deren chemische Eigenschaften einstweilen noch unbekannt sind, auch bei der „Kolloidtherapie" oder „Proteinkörpertherapie" entscheidend mitspielen (*H. Freund*[4]).

Ödem. Wenn in den Lymphspalten des Haut- und Unterhautbindegewebes die Flüssigkeit sich abnorm reichlich ansammelt, so entsteht ein Ödem. Die Ursache kann in zu starker Transsudation aus den Blutcapillaren bei unzureichender Rücktranssudation in die Venen gesucht werden[5], u. zw. infolge einerseits einer erhöhten Durchlässigkeit der Capillarwand, anderseits einer Kompression oder Stauung der abführenden Venen. Diese erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren[6] und somit ein Ödem wird — besonders leicht im Bereich des Gesichts und der unteren Extremitäten — durch viele Gifte hervorgerufen, unter denen einige, wie das Gift der Vipern, Bienen, das Krebsmuskelgift, Erdbeerengift, hervorgehoben seien[7]. Auch artfremdes Serum ruft, in genügender Menge subcutan injiziert, Ödeme („Serumkrankheit") hervor, in geringer hemmt es, wie oben erwähnt, die Transsudation;

---

[1] Wie das eigene Serum oder Aderlaßblut.

[2] *v. Szily*, Münchner med. Wochenschr. 1919.

[3] *Klingmüller*, Deutsche med. Wochenschr. 1917.

[4] *H. Freund*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86; Med. Klinik 1920, Nr. 17.

[5] Vgl. *Klemensiewicz*, Pathologie der Lymphströmung in *Krehl-Marchands* Hdb. 1912, Bd. 2.

[6] Über die Contractilität und variable Durchlässigkeit der Capillarendothelien, auch in Abhängigkeit vom Nervensystem, gibt eine übersichtliche Zusammenstellung *Meltzer*, „Edema", American Medicine, VIII, 1904; im übrigen siehe *Klemensiewicz*, l. c. Ferner *L. Hess*, Ztschr. f. klin. Med. 1915, Bd. 82, ders. und *H. Müller*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, Bd. 17.

[7] Nach *Eppinger* ruft auch subcutane Injektion von Histamin allgemeine Urticaria hervor; *Eppinger* fand Histamin, ein Spaltprodukt des Histidins, im Stuhl von Darmkranken. Wiener med. Woch. 1913, Nr. 23, u. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 78, Heft 5/6. Über Quaddelbildung und Urticaria durch Gifte (Histamin, Morphin u. a.): *T. Sollmann* u. *Pilcher*, The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1917, IX u. X; vgl. auch Anmerkung 7 auf Seite 246.

nur an „anaphylaktisch" sensibilisierten Individuen steigern auch schon ganz kleine Mengen die Transsudation und verursachen Urticaria und Ödem.

Auch ohne Wasseraufnahme, nur durch Verschiebung von Wasser (Entquellung) aus den Gewebszellen in die Gewebsspalten kann Ödem entstehen[1]. Die Quellung des Bindegewebes selbst wird wesentlich bestritten von der Quellung seiner mucoiden Grundsubstanz (Kittsubstanz), viel weniger von den kollagenen Fibrillen und elastischen Fasern. Grundsubstanz und Fibrillen verhalten sich in ihren Quellungsreaktionen auch qualitativ nicht gleich, sondern gegenüber Alkalien, Säuren und destilliertem Wasser gegenüber geradezu entgegengesetzt: die Säurequellung ist vorwiegend Quellung der kollagenen Fasern, während beim ödematösen Gewebe hauptsächlich die Grundsubstanz wasserreicher wird (*H. Schade*[2]). Das Ödem der Gewebe kann daher nicht, wie von *M. Fischer* angenommen worden, durch Säuerung bedingt sein.

Eine sehr eigenartige ödematöse Schwellung, die sich fast nur auf die Zunge und das Bindegewebe von Hals und Kopf beschränkt, ruft beim Kaninchen das Paraphenylendiamin hervor; dabei ist besonders bemerkenswert, daß diese Ödemwirkung mit ihren oft tödlichen Folgen zeitweilig durch Kalksalz, dauernd aber durch Atropininjektion verhindert werden kann[3]. Das macht eine wesentliche Beteiligung der vegetativen Nerven an der Entstehung des Ödems wahrscheinlich.

Die in den Gewebsspalten blind, d. h. geschlossen entspringenden Lymphcapillaren entnehmen denselben, durch ihre auswählende Endothelmembran hindurch, die Lymphe, als welche dann durch die sammelnden Lymphgefäße und filtrierenden Lymphdrüsen der Blutbahn zufließt. Dieser Lymphfluß wird qualitativ und quantitativ wesentlich bestimmt durch die von den Gewebszellen in die Gewebsspalten abgesonderten Substanzen, d. i. durch ihre specifischen Stoffwechselprodukte[4], aber auch durch manche von außen in die Blutbahn gebrachten Stoffe sog. „Lymphagoga", nämlich durch Pepton, allerlei Gewebsextrakte und bakterielle Toxine, sowie durch Neutralsalze, Zucker und andere Krystalloide (*Heidenhain* und andere). *Lymphagoga.*

---

[1] z. B. bei Salzfütterung an Mäusen: *Tachau*, Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 67. Dazu: *Fr. Müller*, Referat über Kriegsnieren. Veröff. aus d. Geb. d. Milit.-San.-Wesens. Berlin 1916, und *H. Eppinger*, Zur Pathol. u. Ther. des menschlichen Ödems. Berlin 1917.

[2] *H. Schade*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 14; vgl. auch *M. Koppel*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, S. 112, dazu *M. Fischer*, Das Ödem. Dresden 1910.

[3] *R. Meißner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84. Daß die Lymphgefäße auf Pilocarpin und Atropin mit Verengung und Erweiterung antworten, ist bekannt; vgl. *L. Camus* u. *E. Gley*, Arch. de Pharmacodyn. Vol. 1.

[4] *Klemensiewicz*, l. c.; *Asher*, Ztschr. f. Biol. 1897—1911; Literaturang. *Asher*, Bioch. Zentralbl. 1905, Bd. 4.

Pharmakologische Beeinflussung von Krankheitsursachen.

Begriff der ätiotropen Arzneimittel.

Sofern die Arzneimittel Organfunktionen verändern, sich also an die Organe wenden, kann man sie als organotrope bezeichnen. Ihnen steht eine Gruppe von Arzneimitteln gegenüber, mit denen wir Krankheitsursachen beeinflussen können, ohne die Organfunktionen wesentlich zu ändern. Man kann sie als ätiotrope Arzneimittel bezeichnen. Die Krankheitsursachen, gegen die sie ihre Wirksamkeit richten, können lebend oder unbelebt sein, nämlich Parasiten, Bakterien, Protozoen oder auch Gifte (z. B. Toxine).

Um die Bakterien außerhalb des Organismus zu vernichten, bedient man sich — neben physikalischen Hilfsmitteln (Sterilisation durch Hitze, auch durch ultraviolette Strahlen) — der Desinficientia. Auch höhere Schmarotzer als Krankheitsursachen sind oft in leblosem Material durch chemische Mittel angreifbar, z. B. Kleiderläuse, Wanzen, sowie auch die Mehlmotte durch Blausäure. Auf Wunden und Schleimhäuten etc. bekämpfen wir die Bakterien durch Antiseptica. Gegen tierische Parasiten des Darmkanals verwendet man die Antiparasitica. In den letztgenannten Fällen treffen die ätiotropen Arzneimittel die Krankheitserreger an der Oberfläche des höheren Organismus, nicht innerhalb seiner eigenen Gewebe. In anderen Fällen gelingt es aber auch, durch ätiotrope Arzneimittel die Krankheitserreger — Protozoen und Bakterien — in den Geweben selbst zu vernichten, ohne dabei die Organfunktionen des Wirtskörpers zu stören: specifisch-antiseptische Therapie.

Wenn in den Magen aufgenommene Gifte durch Gegengifte unschädlich gemacht werden — z. B. Phosphor durch Kupfersulfat oder Arsenik durch Magnesia usta — so richtet sich das Arzneimittel ebenso gegen eine Krankheitsursache im Darm wie das Bandwurmmittel gegen den Parasiten. Auch können unbelebte Krankheitsursachen in den Geweben Angriffspunkt einer antidotarischen Therapie sein: so werden Blausäure und blausäureartige Verbindungen noch nach der Aufnahme in die Circulation durch Natriumthiosulfat in ungiftige Verbindungen umgewandelt. Diese Antidote, die schon an anderen Stellen berührt sind, werden wir aber hier außer Betracht lassen und von den unbelebten Krankheitsursachen an dieser Stelle nur die Toxine besprechen, die zu den lebenden Krankheitserregern in nächster Beziehung stehen: Antitoxintherapie.

Allgemeine Antiseptica.

Entwicklungshemmung und Desinfektion.

In verdünnten Lösungen töten die Antiseptica die Bakterien nicht ab, sondern heben nur ihr Wachstum und ihre Vermehrung auf; die nächststärkere Konzentration wirkt desinfizierend, d. h. abtötend auf die

vegetativen Formen der Bakterien, vermag aber ihre Sporen noch nicht zu vernichten. Erst durch die stärksten Giftwirkungen der Antiseptica werden auch die Sporen getötet. Antiseptische und desinfizierende Wirkungen gehen also ineinander über.

Zur Prüfung auf Entwicklungshemmung setzt man die zu untersuchende Substanz flüssigen Nährböden in verschiedenen Verdünnungen zu und stellt die geringste Konzentration fest, die das Wachstum der Bakterien oder das Auskeimen der Sporen verhindert. Zur Untersuchung des Desinfektionswertes, d. h. der abtötenden Wirkung, beschickt man Seidenfäden, Glasstücke, Granaten u. dgl. mit einer möglichst gleichen Zahl von Bakterien oder Sporen und bringt diese Testobjekte verschieden lange Zeit in die bei einer bestimmten Temperatur gehaltene desinfizierende Lösung. Nach der Einwirkung des Desinfektionsmittels müssen die Bakterien wieder möglichst vollständig von ihm befreit werden, damit nicht ein Teil des Desinfiziens, etwa mit dem Seidenfaden, in den neuen Nährboden mit übertragen wird, denn selbst sehr geringe Mengen der Desinficientia wirken schon wachstumshemmend und würden eine Abtötung vortäuschen. So macht man z. B. nach einem Vorschlage *Gepperts*[1], der auf diese Fehlerquellen zuerst hingewiesen hat, Quecksilberverbindungen durch Ausfällung mit Schwefelammon unschädlich. In bezug auf die Methodik der Desinfektionsversuche muß im übrigen auf die Lehrbücher der Bakteriologie verwiesen werden.

Lebenswichtige Bestandteile der Bakterienzelle.

Wie in allen lebenden Zellen ist auch in der Bakterienzelle ein Gemenge von gequollenen Kolloiden, u. zw. vornehmlich von Eiweißstoffen und von Lipoiden, Träger der Lebensfunktion. In diesem Gemenge von bestimmter Struktur, dem Protoplasma, spielen sich die Fermentwirkungen und Leistungen der Zelle — Assimilation, Wachstum und Fortpflanzung — bei einer für die verschiedenen Organismen verschieden abgestimmten Konzentration von Salzen in wässeriger Lösung ab. Eine Veränderung des Salzgehaltes im Milieu hemmt die Lebenstätigkeit und führt bei den Bakterienzellen wie bei anderen Pflanzenzellen zur Plasmolyse (*A. Fischer*[2]); Austrocknung macht das Leben der Bakterien „latent", tötet aber erst nach sehr langdauernder oder sehr vollständiger Wasserentziehung.

Jede Veränderung in der chemischen Zusammensetzung des Protoplasmas führt zu einer Schädigung der Bakterienzellen. Wie fein dieselben auf Änderungen des chemischen Milieus reagieren, zeigt das Beispiel anaerober Mikroorganismen, deren Lebensbedingungen auf eine sehr niedrige Sauerstoffspannung derart abgestimmt sind, daß der Eintritt höherer Sauerstoffkonzentration bzw. einer höheren Spannung im Milieu zur Vergiftung der Zellen führt.

Ihre Veränderung ist Ursache der Giftwirkungen.

Insbesondere wird das Protoplasma durch eine Veränderung seiner Kolloide geschädigt. Deshalb muß eine jede Fremdsubstanz als Bakteriengift wirken, wenn sie in die Bakterienzellen einzudringen vermag und mit einem seiner lebenswichtigen Bestandteile in chemische oder physikalisch-chemische Reaktion tritt. Da nun die wesentlichen Bestandteile des Protoplasmas in allen tierischen und pflanzlichen Zellen die gleichen sind, und da sich die Bakterienzellen auch in ihrer Permeabilität nicht wesentlich von anderen Zellen unterscheiden, so sind alle allgemeinen Zellgifte auch allgemeine Bakteriengifte.

Allgemeine Zellgifte als Bakteriengifte.

Auf welchen Reaktionen die abtötende Wirkung der allgemeinen Antiseptica beruht, ist im einzelnen nicht näher bekannt. Die Giftwirkung der Schwermetallsalze, der Säuren und Laugen werden wir

---

[1] *Geppert*, Berl. klin. Woch. 1890, Nr. 11.

[2] *A. Fischer*, Sitzungsber. d. kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1891; Ztschr. f. Hyg. 1900. Bd. 35.

auf Veränderungen in den Eiweißsubstanzen des Protoplasmas zurückführen, da ihr Desinfektionswert der Reaktion mit Eiweißkörpern parallel geht. Bei der Aufnahme von Giften, welche zu fettartigen Substanzen Affinität besitzen, werden wir die Ursache der Giftwirkung auch in einer Störung der Beziehungen der Lipoid der Zelle zu den anderen Bestandteilen suchen. Ebenso verständlich ist die Veränderung des Protoplasmas durch starke Oxydationsmittel, die als Antiseptica wirken. Dagegen vergiftet die Blausäure die Zellen durch Hemmung der Oxydationen, wahrscheinlich der Oxydationsfermente. Der Angriff auf die Zellen kann also ein sehr verschiedenartiger sein.

Da die Desinficientia allgemeine Zellgifte sind, so haben wir höchstens quantitative Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Bakterien und der tierischen Zellen zu erwarten. Sie können zunächst in einer verschiedenen Permeabilität begründet sein.

Verschiedenheiten der Permeabilität

Die Grenzschicht des Protoplasmas (Protoplasmahaut), die in den Pflanzenzellen der Innenseite der Zellmembran anliegt, verhält sich bei vielen Bakterien nicht wesentlich anders als bei anderen tierischen und pflanzlichen Zellen; sie ist für Wasser und lipoidlösliche Stoffe leicht durchgängig, für Salze aber schwer. Solche Bakterienzellen unterliegen deshalb der Plasmolyse. Bei anderen Arten ist die Grenzschicht auch für Salze leicht durchgängig.

Von größerer Bedeutung ist das Verhalten der äußeren Zellmembran Die Cellulosezellhaut ist bei den übrigen Pflanzenzellen allerdings für alle Stoffe leicht durchgängig. Erst an der Grenzschicht des Protoplasmas entsteht deshalb bei der Einwirkung schwer permeabler Substanzen die osmotische Druckdifferenz, die zur Plasmolyse führt. Die Zellhaut der Bakterien besteht aber nicht wie die der anderen Pflanzenzellen aus reiner Cellulose, sondern enthält auch Stickstoff (Pilzcellulose), ihre Permeabilität ist nicht ohneweiters der anderer Pflanzenzellen gleichzusetzen. Sie stellt eine Barriere dar, die dem Eindringen einen Widerstand entgegensetzt. Dies kann man an der Wirkung von Giften beobachten, welche nach dem Passieren der Cellulosemembran die Bestandteile der Plasmahaut verändern. So werden z. B. andere Pflanzenzellen durch $^1/_5$ molekulare Kochsalzlösung, die mit Jod gesättigt ist, so schnell abgetötet, daß es nicht zur Plasmolyse kommt; das Jod reagiert sogleich mit der Grenzschicht des Protoplasmas und hebt seine Semipermeabilität für das Salz auf. Bakterien dagegen kann man mit der gleichen Lösung plasmolysieren (*A. Fischer*[1]). Das Jod dringt hier durch die äußere Bakterienmembran langsamer durch. Ähnliches zeigen die Metallsalzlösungen.

als Ursache verschiedener Widerstandsfähigkeit.

Einen weit wirksameren Schutz als die Bakterienmembran gewährt die Sporenmembran ihrem Zellinhalt. Weder konzentrierte Kochsalzlösung noch destilliertes Wasser noch konzentrierter Alkohol schädigen Sporen. Wasser dringt selbst nach monatelanger Einwirkung sehr schwer ein. Auch die Ursache der erstaunlich hohen Resistenz der Sporen gegen gewisse Antiseptica ist wahrscheinlich in ihrer geringen Permeabilität zu suchen. So widerstehen die Sporen besonders lange der Giftwirkung von Phenol und anderer lipoidlöslicher Desinficientia, welche in die vegetativen Bakterienformen leicht eindringen. Milzbrandsporen werden erst durch tagelange Einwirkung von 4% Phenol abgetötet, Milzbrandbacillen schon durch 1%ige Lösungen in 2—10 Minuten. Auch gegen Sublimat sind die Sporen weit resistenter: 0·1% Sublimat tötet Milzbrandbacillen in 10 Minuten, Sporen erst nach

---

[1] *Fischer*, a. a. O.

2 Stunden ab. Die derbe Sporenhaut ist demnach den Schalen der Pflanzensamen als Schutzorgan zu vergleichen.

Aufnahme der Desinficientia.

Bei der Aufnahme der Desinfizienzien in die Zellen spielen Lösungsvorgänge in den Grenzschichten, im Protoplasma und im Kern, Adsorption und chemische Bindung eine Rolle. So kommt als Ursache der verschiedenen Empfindlichkeit von Zellen verschiedener Art auch eine feste Speicherung der eingedrungenen Stoffe in einzelnen Protoplasmen in Betracht. Wenn die Fremdsubstanzen durchgelassen werden, so diffundieren sie im allgemeinen so lange, bis sich ein Gleichgewicht auf beiden Seiten der Grenzschicht hergestellt hat. Wenn die aufgenommene Fremdsubstanz jedoch innerhalb der Zelle Umwandlungen erleidet, so kann es zu einem solchen Gleichgewicht nicht kommen. Die Zellen können dann selbst aus sehr verdünnten Lösungen beträchtliche Substanzmengen aufnehmen und in Form der Umwandlungsprodukte festlegen. So speichern die Meeresalgen das Jod offenbar in einer für sie ungiftigen Form. So vermögen einzelne Pflanzen aus zinkreichem Boden bis 13 % Zinksalze aufzunehmen[1]. In anderen Fällen kann das Umwandlungsprodukt aber auch giftig für die Zelle sein und die Speicherung führt zu allmählicher Vergiftung. Das bekannteste Beispiel derartiger Vorgänge sind die sog. oligodynamischen Wirkungen von Metallsalzlösungen, welche *Nägeli* an Pflanzenzellen (Algen) beobachtet hat[2].

Gift-speicherung.

Nur aus Glas in Glas destilliertes Wasser erwies sich für die Algen als ungiftig; war das Wasser dagegen mit Kupfer, Silber, Blei etc. in Berührung gekommen, so war es für die Algen giftig, obgleich die vom Wasser aufgenommenen Metallverbindungen in dieser Verdünnung chemisch gar nicht nachweisbar waren. Daß die Giftwirkung auf einer allmählichen Anreicherung in den Pflanzenzellen beruht, bei der die Algen das metallische Gift aus der unendlich verdünnten Lösung in sich aufsammeln, geht daraus hervor, daß man durch größere Mengen von Algen die Lösungen für später eingebrachte ungiftig machen kann. Die sog. oligodynamische Wirkung kleinster Mengen gelösten Kupfers beruht nach *Spiro*[3] auf ihrer Oxydation unter Vermittlung von Substanzen der Zelloberfläche und auf der Bindung an Ammoniak, Ammoniakderivate, Aminosäuren — aber auch an Peptone, Eiweißkörper und Lipoide der Zelloberflächen. So können immer neue Kupfermengen in Lösung gehen, werden oxydiert und wieder gebunden.

Eindringen der Gifte durch Lipoid-löslichkeit

Für die Schnelligkeit des Eindringens der Antiseptica in den Bakterienleib entscheidet in erster Linie ihre Löslichkeit in der Grenzschicht des Protoplasmas. Das Lösungsvermögen derselben für viele Stoffe verhält sich nun ähnlich dem Lösungsvermögen von Fetten. Alle Stoffe, die sich in Fetten leicht lösen, werden im allgemeinen rasch und ohne Widerstand, gleichsam „passiv“ in das Zellinnere aufgenommen. Wenn die Fremdsubstanzen aus den Gewebsflüssigkeiten, also aus einem wässerigen Medium, in die Zellen eindringen, so hängt ihre Aufnahme von dem Teilungskoeffizienten ihrer Löslichkeit einerseits in Wasser und anderseits in fettartigen Lösungsmitteln ab. Nach diesem zuerst von *Overton*[4] aufgestellten Gesetze müssen lipoidlösliche

[1] Vgl. *Czapek*, Biochemie der Pflanzen, S. 857.

[2] *Nägeli*, Denkschr. der Schweizerischen Gesellschaft für Naturwissenschaften 1893, Bd. 33, S. 1; vgl. auch *Bokorny*, *Pflügers* Archiv 1896, Bd. 64, S. 262, und 1905, Bd. 108, S. 216.

[3] *Spiro*, Münchner med. Wochenschr. 1915, Nr. 47.

[4] *Overton*, Vierteljahrsschr. d. Naturforscher-Ges. in Zürich 1899; *Herzog* und *Betzel*, Ztschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 67, S. 309, u. 1911, Bd. 74, S. 221; *Reichel*, Biochem. Ztschr. 1909, Bd. 22, S. 149, 177, 201; *Schellens*, Inaug.-Diss. Straßburg 1905.

Substanzen auch in die Bakterien leicht und rasch aufgenommen werden. Dies sichert einer Reihe von organischen Antisepticis, den Phenolen, Kresolen, dem Alkohol u. a., gewisse Vorzüge vor den anorganischen. Von diesen sind nur wenige lipoidlöslich, wie das Sublimat, das Jod und die Osmiumsäure.

oder durch Destruktion der Außenschichten.

Die meisten Salze sowie die Alkalien und anorganischen Säuren, kurz, die meisten Lösungen starker Elektrolyte, sind dagegen in Fetten kaum löslich, sie werden durch die unveränderte Plasmahaut nicht aufgenommen. Nur wenn sie als eiweißfällende oder eiweißlösende Substanzen die Außenschichten der Bakterien destruieren, indem sie, wie z. B. Metallsalze, starke Säuren und Laugen, die reaktionsfähigen Bestandteile des Protoplasmas angreifen, dringen sie auch in das Zellinnere ein.

Danach Unterscheidung von zwei Gruppen.

Danach kann man die allgemeinen Antiseptica in zwei Gruppen einteilen. Die lipoidlöslichen werden durch ihre Lösungsaffinität zu den lipoiden Grenzschichten aufgenommen, die nicht lipoidlöslichen aber dringen durch ihren Angriff auf die eiweißartigen Bestandteile in das Zellinnere ein. Die lipoidlöslichen und gleichzeitig eiweißfällenden Desinficientia gehören beiden Gruppen zugleich an.

Der in beiden Fällen verschiedene Mechanismus der Aufnahme ist auch von praktischer Bedeutung. Für die Wirksamkeit der lipoidlöslichen Antiseptica entscheidet der Teilungskoeffizient ihrer Löslichkeit in den Zellen und in den umgebenden Medien. Deshalb besitzt Phenol, in öliger Lösung angewandt, gar keine desinfizierende Wirkung (*Koch*[1]), es wird durch seine Lösungsaffinität im Öl festgehalten und gelangt nicht in die Zellen. Auch aus eiweißreichen Medien dringt Phenol schwerer in die Bakterien ein als aus Wasser, da dabei seine Affinität zum Eiweiß mit der Lösungsaffinität zum Bakterienleib in Konkurrenz tritt.

Nach ihrer Aufnahme in die Zellen werden die Substanzen der Phenolgruppe nur locker an die Zellbestandteile gebunden; die Beziehungen dieser desinfizierenden Mittel zu den Bakterien und zu dem umgebenden Milieu werden im wesentlichen wieder durch das Verhältnis ihrer Lösungsaffinitäten zu den Substanzen des Bakterienleibes und seiner Umgebung beherrscht. Im Gegensatz zu dieser lockeren, physikalisch-chemischen Bindung des Phenols an Eiweiß gehen die Desinficientia der zweiten Gruppe mit den Eiweißkörpern festere Verbindungen ein. Die desinfizierende Wirkung der Metallsalze wird deshalb durch ein eiweißreiches Milieu stärker beeinträchtigt.

Ionenwirkung von Desinfizienzien.

Die Reaktionen der Schwermetallsalze, Säuren und Alkalien mit dem Eiweiß der Bakterien sind Ionenreaktionen[2]. Es geht dies daraus hervor, daß die Desinfektionskraft z. B. der Quecksilbersalze nicht, wie man früher glaubte, einfach von dem Gehalte an löslichem Quecksilber abhängt, sondern dem Dissoziationsgrad der Lösungen, d. h. ihrem Gehalte an Hg-Ionen parallel geht. Wenn der Gesamt-Hg-Gehalt entscheidend wäre, so müßten äquimolekulare

[1] *Koch*, Mitteilungen aus dem kais. Gesundheitsamt 1886. Bd. 1.

[2] *Paul* u. *Krönig*, Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 12, und Zeitschr. f. Hygiene 1897, Bd. 25, S. 1; *Scheurlen* u. *Spiro*, Münchner med. Wochenschr. 1897, Nr. 4 u. Nr. 29.

Lösungen verschiedener Hg-Salze gleich stark desinfizieren. Tatsächlich zeigt aber der Vergleich verschieden stark dissoziierter Quecksilbersalze den Zusammenhang der Giftwirkung mit der Dissoziation (*Paul* und *Krönig, Spiro* und *Scheurlen*[1]). So ordnen sich z. B. die drei Hg-Salze: Mercurichlorid $HgCl_2$, Mercuribromid $HgBr_2$ und Mercuricyanid $HgCy_2$ nach dem Grade der Dissoziation ihrer Lösungen in der genannten Reihenfolge. In bezug auf ihre Desinfektionskraft zeigen sie die gleiche Ordnung (vgl. die Tabelle[2]). Dasselbe ließ sich für das Verhalten anderer Metallsalze, z. B. der Silber- und Goldsalze, nachweisen. *Metallsalze.*

Desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen.

Konzentration der Lösung	Es kommen zur Entwicklung nach Zeit der Einwirkung: nach 20 Minuten	nach 85 Minuten
$HgCl_2$ 1 Mol.: 64 *l*	7	0
$HgBr_2$ 1 „ : 64 *l*	34	0
$HgCy_2$ 1 „ : 16 *l*	∞	33

Der Parallelismus zwischen Desinfektionswert und Dissoziation der Hg-Salzlösungen weist aber eine bemerkenswerte Ausnahme auf. Vergleicht man nämlich das Chlorid mit dem Nitrat, Sulfat und Acetat des Quecksilbers, deren Lösungen noch viel stärker dissoziiert sind, so zeigt sich dennoch das Chlorid an Desinfektionskraft bedeutend überlegen.

Desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen.

Konzentration der Lösung	Es kommen zur Entwicklung nach Zeit der Einwirkung: nach 6 Minuten	nach 30 Minuten
1 Mol.: 16 *l* $HgCl_2$	43	0
1 „ : 16 *l* $Hg(NO_3)_2 + HNO_3$	2000	560
1 „ : 16 *l* $HgSO_4 + 4\,H_2SO_4$	1800	592
1 „ : 16 *l* $Hg(C_2H_3O_2) + C_2H_4O_2$	2737	1294

Diese Ausnahmestellung des Sublimats ist wahrscheinlich auf seine Lipoidlöslichkeit zurückzuführen, die den anderen, stärker dissoziierten Salzen fehlt. Es vermag dadurch rascher in die Bakterien einzudringen und seine desinfizierende Wirkung ist deshalb zeitlich der der anderen Salze überlegen. Bei einer langdauernden Einwirkung, die z. B. für die Entwicklungshemmung von Sporen durch verdünnte Lösung in Betracht kommt, verwischen sich diese Unterschiede.

Geringere Giftwirkung schwach dissoziierter Metallsalze.

Auch den Gewebszellen gegenüber ist die Giftwirkung schwach dissoziierter Quecksilberverbindungen eine geringere. Deshalb zeigen die sog. komplexen Verbindungen der Metallsalze eine weit mildere Wirkung im Organismus. *Dreser*[3] zeigte, daß Lösungen des Doppelsalzes Kaliumquecksilberthiosulfat zur Entfaltung ihrer Giftwirkungen auf Hefezellen, Frösche und Fische einer sehr viel längeren Zeit bedürfen als Lösungen anderer Quecksilbersalze, welche die gleiche Gesamtmenge Quecksilber, aber in stärker ionisierter Form enthalten. Das Kaliumquecksilberthiosulfat ist ein komplexes Salz, das als Kalium-

[1] *Paul* u. *Krönig*, Ztschr. f. physik. Chem. 1896, Bd. 12, Münchner med. Woch. 1897, Ztschr. f. Hyg. 1897, Bd. 25; *Spiro* u. *Scheurlen*, Münchner med. Woch. 1897; *Scheurlen*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37, S. 74; *Reichel*, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 22, S. 149, 177, 201.

[2] Nach *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und des Gewebes. 3. Aufl. Leipzig 1911, S. 389.

[3] *Dreser*, Arch f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32.

salz einer quecksilberunterschwefligen Säure zu betrachten ist. In wässeriger Lösung zerfällt es in K-Ionen und die Ionen $Hg(S_2O_3)_2$. Erst durch sog. sekundäre Dissoziation der komplexen Hg-Ionen entstehen freie Hg-Ionen. Daraus erklärt sich die Ungiftigkeit des Doppelsalzes für Kaltblüter, während es für Warmblüter annähernd so giftig ist wie die ionisierten Quecksilberverbindungen, da das komplexe Ion im Warmblüterorganismus rasch unter Bildung von Hg-Ionen zersetzt wird. In gleicher Weise fehlen auch anderen metallorganischen Verbindungen die charakteristischen chemischen Reaktionen der Metallionen und ihre physiologische Wirkung, wenn das Metall nicht als solches, sondern als komplexes Ion dissoziiert ist. So gibt das gelbe Blutlaugensalz K_4FeCy_6 weder unmittelbar die chemischen Reaktionen noch besitzt es die physiologischen Wirkungen des Eisens, da es in K- und $FeCy_6$-Ionen gespalten wird.

Für die Giftwirkung der Schwermetalle ist demnach die Dissoziation ihrer Salzlösungen entscheidend. Vergleicht man aber die Desinfektionskraft der Salze verschiedener Schwermetalle untereinander, so zeigt es sich, daß daneben auch Unterschiede in dem specifisch-desinfizierenden Vermögen der verschiedenen Metallionen in Betracht kommen. Die Wirkung der Quecksilberionen ist im allgemeinen am stärksten, die der Silber-, Zink- und Kupferionen kommt ihr am nächsten.

Säuren.

Auch die Desinfektionskraft der Säuren entspricht im allgemeinen ihrem Dissoziationsgrade. Sie hängt in erster Linie von der Konzentration der H-Ionen ab. Die stark dissoziierten anorganischen Säuren: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Schwefelsäure desinfizieren stark, weit weniger die Phosphorsäure. Borsäure und die organischen Säuren: Ameisensäure, Essigsäure u. a., desinfizieren aber weit stärker als ihrem Dissoziationsgrad entspricht. Wie *Overton*[1] festgestellt hat, sind die undissoziierten Moleküle dieser ätherlöslichen Säuren in den Lipoiden löslich und dringen dadurch leichter in die Zellen ein als die nicht lipoidlöslichen anorganischen Säuren. Neben der H-Ionenkonzentration spielt also auch die Natur der nicht dissoziierten Moleküle eine Rolle.

Alkalien.

Ganz ähnlich zeigt der Vergleich von Kalilauge, Natronlauge und Ammoniak sowie der Hydroxyde von Li, Ca, Sr und Ba, daß der Desinfektionswert der Alkalien im allgemeinen auf dem Gehalte der Lösungen an freien OH-Ionen beruht. Das lipoidlösliche Ammoniumhydroxyd bildet aber wiederum eine Ausnahme, indem es trotz schwächerer Dissoziation stärker wirkt, als es seinem Gehalt an OH-Ionen entspräche.

Phenol wirkt als ungespaltenes Molekül.

Das Phenol ist schwach ionisiert, seine antiseptische Wirkung ist nicht an das Ion C_6H_5O, sondern an die ungespaltenen Moleküle gebunden. Mit dieser Verschiedenheit hängt der entgegengesetzte Einfluß zusammen, den der Salzzusatz auf die desinfizierende Wirkung der Schwermetallsalze und des Phenols ausübt. Man kann den Dissoziationsgrad der in großer Verdünnung fast völlig dissoziierten Salze, Säuren und Basen in den Lösungen vieler Elektrolyte durch Zusatz eines zweiten Elektrolyten, der mit dem ersten ein Ion gemeinsam hat, zurückdrängen. So wird ein Teil der freien Hg-Ionen in $HgCl_2$-Lösungen durch Zusatz von NaCl in unzerlegte Moleküle zurückgeführt, und dadurch der Dissoziationsgrad und die desinfizierende Wirkung verringert.

Verhalten bei Salzzusatz.

[1] *Overton, Pflügers* Arch. 1902, Bd. 92, S. 115.

Desinfektionsversuche mit Milzbrandsporen.

$HgCl_2$	Konzentration	Es kommen zur Entwicklung nach 6 Minuten
$HgCl_2$	1 Mol.: 16 *l*	8
„ + NaCl	„	32
„ + 2 NaCl	„	124
„ + 4 NaCl	„	382
„ + 10 NaCl	„	1087

(Nach *Paul* und *Krönig*.)

Das entgegengesetzte Verhalten zeigt die desinfizierende Wirkung einer Phenollösung bei Salzzusatz (*Scheurlen*[1]). Die Desinfektionskraft des Phenols, der Kresole etc. wird durch den Zusatz von Salzen sehr erheblich gesteigert, u. zw. wirken alle Salze — nicht bloß das Kochsalz — in diesem Sinne. Die Verstärkung der desinfizierenden Wirkung geht dem Aussalzungsvermögen der Salze parallel. Durch das Aussalzen wird die Löslichkeit des Phenols in Wasser verringert, und der Teilungskoeffizient zwischen dem Medium und den Zellen wird für diese ein günstigerer; das Phenol dringt dann reichlicher in die Bakterien ein (*Spiro* und *Bruns*[2]).

Desinfektionsversuche mit Milzbrandsporen.

Lösung	Zahl der Kolonien nach		
	1 Tag	3 Tagen	5 Tagen
1% Phenol	1520	1950	1650
1% Phenol + 24% NaCl	96	0	0
2% Phenol + 20% NaCl	1560	120	0
3% Phenol	1200	1120	1010
3% Phenol + 12% NaCl	0	0	0

Einfluß des chemischen Milieus auf die Desinfektionskraft.

Die Wirkung der Antiseptica ist nach dem Gesagten die Folge ihrer chemischen und physikalisch-chemischen Affinität zu Bestandteilen des Bakterienleibes. Wenn diese Affinitäten in dem kompliziert zusammengesetzten chemischen Milieu der organischen Nährböden gleichfalls Angriffspunkte finden, so kommt es zu einer Konkurrenz zwischen den reaktionsfähigen Bestandteilen der Bakterien und denen des Nährbodens. Deshalb ist die Wirksamkeit der Antiseptica nicht allein von ihrer Konzentration und von der Dauer ihrer Einwirkung, sondern auch von dem chemischen Milieu abhängig. Ihre volle Wirksamkeit entfalten sie nur in wässerigen

[1] *Scheurlen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 37, S. 74.
[2] *Spiro* u. *Bruns*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 355.

Lösungen. Schon in Nährböden, die reich sind an organischen Stoffen, insbesondere an Eiweiß, ist die Wirkung viel schwächer, am geringsten im lebenden Gewebe. Darin liegt die schwer überwindliche Schranke einer Desinfektion im lebenden Körper.

Behring hat z. B. gezeigt, daß, um Sporen abzutöten, im Blutserum eine 2—4mal höhere Konzentration von Sublimat erforderlich ist wie in destilliertem Wasser. Milzbrandbacillen werden in wässerigem Medium schon durch 1 : 500.000 Sublimat abgetötet, in Bouillon erst durch 1 : 40.000, in Blutserum reicht bei der gleichen Zeit des Kontaktes selbst 1 : 2000 schon nicht mehr aus.

Je nach dem Wirkungsmechanismus der Antiseptica macht sich der Einfluß des Milieus in verschiedener Weise geltend. Die Affinität der Metallionen wird besonders durch die Eiweißkörper des Wundsekrets und der Gewebszellen von den Bakterien abgelenkt, und da die Albuminate mit den Metallsalzen feste Verbindungen eingehen, so wird die durch das Medium gebundene Menge der antiseptischen Wirkung dauernd entzogen. Aus den gleichen Gründen ist Jod, das in eiweißarmer Nährlösung stark desinfizierend wirkt, im eiweißreichen Substrat wenig wirksam. Dagegen wird die Zuverlässigkeit der Carbolsäure als Desinfektionsmittel durch die Gegenwart der Eiweißkörper weit weniger beeinträchtigt, weil das Phenol nur locker an Eiweiß gebunden wird[1].

Übersicht der Antiseptica.

Desinfektion außerhalb des Organismus.

Wir begnügen uns mit der Aufzählung der wichtigeren Antiseptica und erörtern ihre Wirkung an einigen typischen Vertretern der verschiedenen Gruppen. Die Wahl des Antisepticums richtet sich danach, ob man die Abtötung von Mikroorganismen außerhalb des Körpers bezweckt oder eine Entwicklungshemmung in Wunden und auf Schleimhäuten erreichen will.

Chlor.

Das energischeste Desinfektionsmittel, das aber auch sonst alles Organische zerstört, ist das Chlor. Das gelbgrüne, stechend riechende und die Schleimhäute heftig reizende Gas desinfiziert, wenn Wasserdampf zugegen ist, äußerst energisch; die meisten Bakterien und Sporen werden bei einem Gehalte von 3‰ Chlorgas in der Luft getötet. Brom wirkt weniger stark, Jod noch schwächer (*Geppert, Paul* und *Krönig*[2]).

Die Anwendung des Chlors zur Desinfektion von Gegenständen, Wohnräumen u. s. w. wird durch seine zerstörende Wirkung beschränkt. Wo diese nicht in Betracht kommt, d. i. bei der groben Desinfektion, wird der Chlorkalk (Calcaria chlorata, Calcium hypochlorosum) gebraucht, ein Gemisch von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und unverändertem Kalk, das bei Behandlung mit Säuren (Zusatz von Salzsäure) freies Chlor abgibt. Ebenso entwickelt eine frisch bereitete Lösung von Kaliumpermanganat bei Zusatz 0·9%iger Salzsäure einen Strom von Chlor, der zur Händedesinfektion gebraucht werden kann (*Paul* u. *Krönig*[3]).

---

[1] Über die Beeinflussung der antiseptischen Wirkung durch Blutserum vgl. *Schiemann* u. *Ishiwara,* Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten 1914. Bd. 77. S. 49.

[2] *Geppert,* Berl. kl. Woch. 1890; *Paul* u. *Krönig.* Ztschr. f. Hyg. 1897. Bd. 25.

[3] *Paul* u. *Krönig.* l. c.

Das Chlorwasser (Aqua chlorata), eine gelbgrüne, stechend riechende und stark reizende Flüssigkeit mit einem Gehalte von 0·4% Chlor, wird als Ätzmittel und Desinfektionsmittel an Wunden und Schleimhäuten benützt und war früher auch als Darmantisepticum in Gebrauch.

Das Chlor wirkt bei Gegenwart von Wasser auf alle organischen Stoffe als Oxydationsmittel. Es entzieht durch seine hohe Affinität zu Wasserstoff diesen dem Wasser und macht Sauerstoff in statu nascendi frei.

Schon äußerst geringe Mengen Chlorgas in der Luft reizen die Schleimhäute des Auges und der Nase. Enthält die Einatmungsluft etwas größere Mengen, so entstehen die bekannten Sperr-Reflexe: Erstickungsgefühl, exspiratorische Dyspnöe und Husten. Bronchitis und Pneumonie sind die Folgen der Einatmung von nur 0·001% Chlorgas während einiger Stunden. Die Anwendung von Ammoniakdämpfen vermag die Reizwirkung zu mildern.

Die schweflige Säure H_2SO_3, deren gasförmiges Anhydrid SO_2, Schwefeldioxyd bei Verbrennung des Schwefels entsteht, wird derzeit kaum noch zur Desinfektion von Wohnräumen angewandt. Sie ist ein heftiges Reduktionsmittel und entfaltet demgemäß eine energische, gärungswidrige Wirkung (Schwefeln der Fässer). Insbesondere ist sie ein heftiges Gift für Schimmelpilze.

Ätzkalk, rohe Säuren und Eisenvitriol.

Als billiges Mittel zur Massendesinfektion verwendet man ferner den Ätzkalk CaO, der durch Wasserentziehung und nach der Aufnahme von Wasser als gelöschter Kalk, Calciumhydrat $Ca(OH)_2$, durch seine starke Alkalescenz bactericid wirkt. Die feinpulverige Masse, mit Wasser aufgeschwemmt, bildet die 20%ige Kalkmilch, die klare, etwa 0·17% Calciumhydroxyd enthaltende Lösung: das Kalkwasser. Zur groben Desinfektion sind ferner rohe Mineralsäuren geeignet. Rohes Eisenvitriol wirkt hauptsächlich desodorisierend, indem es Schwefelwasserstoff und Schwefelammon bindet.

Formaldehyd.

Ein ausgezeichnetes Mittel zur Desinfektion von leblosen Gegenständen ist ferner der Formaldehyd (Aldehyd der Ameisensäure), ein farbloses, die Augen- und Nasenschleimhaut stark reizendes Gas, das in wässeriger Lösung sehr stark entwicklungshemmend, aber auch genügend bactericid wirkt. Milzbrandbacillen werden von einer Verdünnung 1 : 2000, Milzbrandsporen durch 1 : 1000 innerhalb einer Stunde vernichtet. Der Formaldehyd dringt leicht in die Bakterien ein und reagiert mit zahlreichen organischen Stoffen, insbesondere mit Eiweiß (Härtungsmittel für Gewebe). Auf Schleimhäuten und Wunden wirkt er heftig reizend und ist daher nur in sehr verdünnten (1/2—1% Formaldehyd enthaltenden) Lösungen zu antiseptischen Spülungen anwendbar. Zur Desinfektion der Mundhöhle bei Angina werden Pastillen empfohlen, die 0·01 *g* Formaldehyd enthalten. Nach der Resorption ist der Formaldehyd für das Centralnervensystem relativ ungiftig, da er zum größten Teile verbrannt, zum kleineren Teile als Ameisensäure ausgeschieden wird. Ein weiterer geringer Anteil wird vermutlich unverändert ausgeschieden, da der Harn nach Aufnahme von Formaldehyd schwach antiseptisch wirkt. Die Haut wird durch Formaldehyd verändert, „gegerbt", die Schweißsekretion infolgedessen durch Formaldehydwaschungen verringert.

Formaldehyd wird in 1/2—1%iger wässeriger Lösung (Formalin oder Formol ist eine 40 Volumprozent Formaldehyd enthaltende Lösung) zur Desinfektion von Schleimhäuten, namentlich aber in gasförmigem Zustand zur Wohnungsdesinfektion benützt. Gleichzeitig mit

Wasserdämpfen entwickelt, entfaltet der Formaldehyd in hermetisch geschlossenen Räumen eine sichere Oberflächendesinfektion, indem er als Gas die gesamte Oberfläche der zu desinfizierenden Gegenstände erreicht und sich, in den feinsten Wassertröpfchen gelöst, auf ihnen niederschlägt. Eine größere Tiefenwirkung fehlt allerdings diesem Desinfektionsverfahren[1]. Zur Beseitigung des erstickenden Formaldehyds dient die Entwicklung von Ammoniakdämpfen, die den Formaldehyd unter Bildung des nichtflüchtigen Hexamethylentetramins binden.

Desinfektion der Haut. Zur Desinfektion der Haut, sowohl der Hände des Operateurs als auch der Haut über dem Operationsfeld, wird derzeit auf eine energische mechanische Reinigung das Hauptgewicht gelegt. Eine chemische Desinfektion hat dann erst nachzufolgen, um die in den Poren und Drüsenkanälen der Haut verborgenen Keime möglichst zu verringern. Eine völlige Keimfreiheit ist aber nur sehr schwer und keineswegs in allen Fällen zu erreichen. Alkohol und Sublimat haben sich bei den bakteriologischen Untersuchungen über Händedesinfektion als geeignete Mittel erwiesen (*Paul* u. *Sarwey*[2]); ebenso das Chlorkresol in 70% Alkohol gelöst (*Laubenheimer*[3]). Der Äthylalkohol entfaltet schon in einer Konzentration von 5—10% entwicklungshemmende Wirkungen. Der Desinfektionswert steigt aber mit der Konzentration nur bis zu etwa 70%[4], und absoluter Alkohol desinfiziert sehr wenig. Für die Händedesinfektion ist neben seiner bactericiden Wirkung auch das Lösungsvermögen des Alkohols für das fettige Hautsekret und sein Eindringungsvermögen von Bedeutung, durch das er die Bakterien auch in tieferen Hautschichten angreifen und anderen nachfolgenden Desinfizienzien den Weg in die Tiefe bahnen kann[5].

von Instrumenten etc. Zur Desinfektion von Gebrauchsgegenständen, insbesondere solchen, die mit Wunden in Berührung kommen, sind 3—4%ige Phenollösung, Lysol oder andere aromatische Antiseptica sowie 1‰ige Sublimatlösungen (diese nur nicht zur Desinfektion von Metallinstrumenten, die amalgamiert werden) in Gebrauch. Die gleichen Substanzen in geringerer Konzentration werden als Wundantiseptica verwendet.

Desinfektion von Schleimhäuten und Wunden. Die Desinfektion von Schleimhäuten und von infizierten Wunden hat das Gemeinsame, daß hier die unvermeidliche Schädigung der Gewebe durch die allgemeinen Zellgifte und die Gefahren der resorptiven Allgemeinwirkungen die Anwendung höherer Konzentrationen der stärkeren Desinficientia ausschließen. Die eigentlich ätzenden Konzentrationen der Antiseptica liegen allerdings höher als die entwicklungshemmenden; allgemeine Zellgifte sind sie jedoch auch in den schwächsten Lösungen, eine Schädigung der Lebenseigenschaften der Gewebe beraubt diese aber ihrer natürlichen Schutzstoffe und bereitet einen günstigen Nährboden für die Bakterien. Deshalb be-

---

[1] In bezug auf die Technik vgl. *Flügge*, Ztschr. f. Hyg. 1898, Bd. 29; *v. Brunn*, ebenda 1899, Bd. 30.

[2] *Paul* u. *Sarwey*, Münchner med. Woch. 1899, Nr. 51, und 1901, Nr. 36; vgl. auch *Bechhold*, Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1914. Bd. 77, S. 436.

[3] *Laubenheimer*, Therapeutische Monatshefte. 1914, Heft 2.

[4] Vgl. *E. Frey*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1633.

[5] Über Händedesinfektion durch Alkohol vgl. *Fürbringer*, D. med. Woch. 1899. Nr. 49; *Ahlfeld*, Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1899, Bd. 10; *Mikulicz*, D. med. Woch. 1899, Nr. 24.

vorzugt die heutige Chirurgie das aseptische Verfahren und verzichtet mit Recht auf die Anwendung der Antiseptica bei der Wundbehandlung. Aber auch bei der Reinigung bereits infizierter Wunden ist man von den früher geübten Methoden vermeintlich energischer Desinfektion zurückgekommen und verwendet an Stelle der 1‰igen Sublimat-, 3%igen Phenol- oder Lysollösungen weit schwächere Lösungen oder mildere Antiseptica, wie Wasserstoffsuperoxyd, essigsaure Tonerde oder Borsäure zur Reinigung der Wunden von oberflächlich liegenden Keimen.

Unterchlorigsaure Salze. Neuerdings haben auch die Lösungen unterchlorigsaurer Salze für die Wundbehandlung wieder größere Bedeutung gewonnen. Durch Einrühren von Chlorkalk in Lösungen von Natriumcarbonat wird Natriumhypochlorit erhalten. Als *Dakin*sche Lösung enthält sie noch Borsäure[1]. Hierher gehört auch das Antiformin, eine Hypochloritlösung, die freies Natriumhydroxyd enthält.

Diese schwachen Konzentrationen wirken kaum entwicklungshemmend und spielen bei der Wundbehandlung vielleicht nur die Rolle einer sterilen Spülflüssigkeit. Aber bei der raschen Vermehrung pathogener Keime würde eine radikale Reinigung der Wunde auch durch stärkere Konzentrationen nicht gelingen[2], die Schädigungen der Gewebszellen aber jene Vorgänge bei der Wundheilung gefährden, welche die eingedrungenen Bakterien in der Regel von sich aus zu vernichten vermögen. Eine Vernichtung der Bakterien innerhalb der Gewebe des menschlichen Körpers durch allgemeine, d. h. nicht specifische Antiseptica ist nur dort möglich, wo man die Aufopferung regenerationsfähiger und daher minder wertvoller Gewebszellen mit in den Kauf nehmen kann, wenn z. B. die Haut mit Jodtinktur behandelt wird, um einen Hautschnitt in sicher bakterienfreiem Gewebe zu führen, oder wenn bei der lokalen Ätzbehandlung der Diphtherie die Bacillen durch Ätzung des Gewebes vernichtet werden. Viel bessere Aussichten bietet dagegen die örtliche Desinfektion durch specifisch oder „halbspecifisch" wirksame Mittel. *Jodtinktur.*

Die Anwendung der Antiseptica auf Wunden und Schleimhäuten ist weiterhin durch die Gefahren der resorptiven Fernwirkung beschränkt. Es kommt darauf an, daß die Entgiftung — Ausscheidung und Umwandlung des angewandten Antisepticums — mit der Resorption Schritt halten und so die Erreichung eines toxischen Schwellenwertes im Blute verhindern kann. Das Wasserstoffsuperoxyd, das bei seinem Kontakte mit dem Gewebe sofort in Wasser und Sauerstoff zerfällt, kommt theoretisch dieser Forderung am nächsten; seine desinfizierende Wirkung am Orte ist aber durch die rasche Umwandlung gleichfalls verringert. Auch von Formaldehyd und Kaliumpermanganat sind nur lokale Gewebsschädigungen, aber keine resorptiven Gefahren zu fürchten. Gerade die sichersten Antiseptica — Sublimat, Phenol etc. — werden dagegen infolge ihrer Lipoidlöslichkeit rasch resorbiert. Vielleicht wäre es zu versuchen, sie ähnlich wie das Cocain durch Adrenalinzusatz länger am Orte der Applikation festzuhalten und die Resorption dadurch bei genügender lokaler Konzentration zu verzögern.

---

[1] Vgl. *Dobbertin*, Münchner med. Wochenschr. 1916, Nr. 45; *Winkelmann*, ebenda 1917, Nr. 2 u. a.

[2] Vgl. *Schimmelbusch*, Fortschr. d. Med. 1895.

Kommt es zur Resorption toxischer Mengen der allgemeinen Zellgifte, so reagiert im allgemeinen das Centralnervensystem am empfindlichsten. Nächst ihm werden die Ausscheidungsorgane gefährdet, in deren Zellen sich die Gifte noch in stärkerer Konzentration anhäufen, ehe sie den Organismus verlassen.

Borsäure.

Ein sehr mildes Antisepticum ist die Borsäure, Acidum boricum H_3BO_3. 1—3%ige Lösungen (Löslichkeit bis 4% in kaltem Wasser) sind nur entwicklungshemmend, noch nicht bactericid. Da die schwach dissoziierte Säure kaum ätzend wirkt, schädigt sie das Gewebe nicht und kann an Wundflächen und auch an empfindlichen Schleimhäuten (Mund- und Augenwässer) sowie zur Spülung des Magens, der Blase, des Uterus u. s. w. angewendet werden. Doch ist die Borsäure keineswegs ungiftig. In größeren Gaben verursacht sie Magen- und Darmreizung und hat durch das Zurückbleiben größerer Mengen von Spülflüssigkeit in Körperhöhlen schon mehrfach zu tödlicher Vergiftung geführt.

Borax.

Borax, Natrium boracicum $Na_2B_4O_7 + 10\,H_2O$, wirkt als schwaches Alkali etwas antiseptisch, ist insbesondere gegen Schimmelpilze und Sproßpilze wirksam und wird deshalb insbesondere bei Soor angewandt.

Borsäure und Borax als Konservierungsmittel.

Infolge ihrer relativen Ungiftigkeit hat die Borsäure eine bedeutsame Rolle als Konservierungsmittel für Fleisch, Wurst, Konserven u. s. w. gespielt. Borax wird als Konservierungsmittel der Milch angewandt, erschwert aber wie alle alkalischen Salze die Koagulation des Caseins. Der Zusatz von Borsäure oder Borax verrät sich weder durch Geschmack noch Geruch, muß aber, um den Nahrungsmitteln einen wirksamen Schutz zu verleihen, 0·5—3% betragen. Bei der ungemein ausgedehnten Verwendung zur Konservierung der wichtigsten Nahrungsmittel können die in ihnen aufgenommenen Mengen deshalb mehrere Gramme pro Tag betragen. Solche Gaben sind bei fortdauernder Einführung keineswegs unschädlich, insbesondere weil die Borsäure langsam ausgeschieden wird und sich im Organismus anhäufen kann. Nach den Untersuchungen von *Rost*[1], *Rubner* u. a. verringern schon Tagesgaben von 0·5—1 *g* die Ausnutzung der Nahrung und steigern die Zersetzung der Nahrungsmittel, namentlich die Verbrennung von stickstofffreiem Material (Fett). Bei fortdauernder Zufuhr von 0·3 *g* täglich treten auch an gesunden Versuchspersonen nach 5—12 Tagen beträchtliche Gewichtsverluste ein. Bei Nierenkranken, d. h. bei behinderter Ausscheidung, muß die Schädigung eine noch bedeutendere sein. Diese Feststellungen rechtfertigen das Verbot der Anwendung zu Konservierungszwecken.

Auch die schwefligsauren Salze, insbesondere das Natriumsulfit, werden als Konservesalz, Präservesalz u. s. w. vielfach zur Konservierung von Fleischwaren verwendet. Der Zusatz beträgt oft 0·4—2·0%. Obgleich nach großen Gaben schwefligsaurer Salze Allgemeinwirkungen nicht fehlen[2], ist es bei der raschen und fast vollständigen Umwandlung der Sulfite in die ungiftigen Sulfate[3] doch

---

[1] *Rost,* Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1902, Bd. 19; Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 7, und Archives intern. de Pharmacodynamie. 1905, Bd. 15.

[2] *Pfeiffer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 261; vgl. auch *Rost,* Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1904, Bd. 21.

[3] *Franz* u. *Sonntag,* Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1908, Bd. 28, S. 225; *Rost,* ebenda. 1910, Bd. 34, S. 305; *Rost* u. *Franz,* ebenda. 1913, Bd. 43, S. 187.

als sicher anzunehmen, daß die zur Konservierung ausreichenden Mengen direkt keine schädlichen Wirkungen hervorrufen können.

Durch die Abgabe von Sauerstoff in aktiver Form wirken die Oxydationsmittel antiseptisch, im Prinzip also in gleicher Weise wie das oben erwähnte Chlor. Dahin gehört die Anwendung hochoxydierter Verbindungen, wie Kaliumpermanganat oder Kaliumchlorat zu Desinfektionszwecken. Auch die Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds H_2O_2, das außerordentlich leicht in Wasser und Sauerstoff zerfällt, hat man so erklärt. Ein in allen Zellen enthaltenes Ferment, die Katalase, und ebenso auch viele anorganische in feinster Verteilung als Fermente wirkende Substanzen spalten H_2O_2 in wässeriger Lösung unter lebhaftester Sauerstoffentwicklung. *Wasserstoffsuperoxyd.*

Der nascierende Sauerstoff wirkt antiseptisch. Da die Wirkung aber nur auf die kurze Zeit der Gasentwicklung beschränkt ist, so ist sie nur vorübergehend und oberflächlich. *Spiro*[1] legt dagegen auf die mechanische Reinigung der Wunde größeres Gewicht, da zersetzte Gewebsbestandteile und selbst Bakterien durch die Sauerstoffentwicklung aus der Tiefe an die Oberfläche gerissen werden.

Als Mund- und Gurgelwasser sowie zum Wundverbande ist Wasserstoffsuperoxydlösung (Hydrogenium peroxydatum solutum 3% H_2O_2 enthaltend) ein geeignetes Mittel, da der Sauerstoff in statu nascendi nicht bloß die Bakterien vernichtet, sondern auch übelriechende und toxische Zerfallsprodukte des Gewebes durch Oxydation wegschafft. Da Wasserstoffsuperoxyd in verdünnter Lösung ohne Säurezusatz (0·02% genügt) nicht haltbar ist, so stellt man sich die Lösung zweckmäßig aus stärkeren Lösungen frisch dar. Das Perhydrol ist eine solche 30%ige Lösung. Superoxyde, die beim Lösen in Wasser H_2O_2 entwickeln, stellen Wasserstoffsuperoxyd in fester Form dar. (Pergenol[2], eine Mischung von Natriumperborat mit saurem weinsauren Natrium, Hyperal[3], Ortizon[4] und Perhydrit[5] sind Pulvermischungen, mit denen man sich leicht H_2O_2 bereiten kann.)

Bei der Injektion in geschlossene Hohlräume, z. B. in die Peritonealhöhle, vermag das Wasserstoffsuperoxyd ungespalten ins Blut einzudringen und durch Entwicklung von gasförmigem Sauerstoff im Blute plötzlichen Tod durch Embolie herbeizuführen.

Auch Fermente werden durch Wasserstoffsuperoxyd rasch zerstört, seine Verwendung zur Konservierung der Milch schützt dieselbe zwar vor dem Sauerwerden, zerstört aber auch die in der Milch enthaltenen Enzyme und Schutzstoffe.

Als Oxydationsmittel wirkt auch das Kaliumpermanganat $KMnO_4$. Es wird von Eiweiß sowie von anderen organischen Stoffen sehr leicht reduziert; das entstehende Mangandioxyd scheidet sich als brauner Niederschlag (braune Flecken auf der Haut) aus. Wundflächen und Schleimhäute werden schon durch 1%ige Lösungen geätzt, aber schon 0·1%ige Lösungen wirken schwach antiseptisch und desodorierend durch Oxydation übelriechender Fäulnisprodukte und werden daher zur Ausspülung von Wunden und Schleimhäuten, als Mundwasser u. s. w. benutzt. *Kaliumpermanganat.*

[1] *Spiro*, Münchner med. Wochenschr. 1915, S. 497.
[2] *Richter*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 47.
[3] *Zweythurm*, Med. Klinik 1912, S. 527.
[4] *Strauß*, Allg. med. Zentralztg. 1913, S. 89.
[5] *Kronecker*, ebenda 1913, S. 139.

Hierher gehört auch die Anwendung des Kaliumpermanganats als Antidot bei Phosphorvergiftung, Morphinvergiftung und gegen andere Gifte, die durch Aufnahme von Sauerstoff leicht zu ungiftigen Produkten oxydiert werden. Ein Nutzen ist aber nur zu erwarten, wenn sich diese Gifte noch im Magen befinden. Auch Cyankalium wird durch Kaliumpermanganat zu dem ungiftigeren cyansauren Kalium umgewandelt.

Chlorsaure Salze

Das chlorsaure Kalium $KClO_3$ verdankt seine, übrigens recht schwachen antiseptischen Wirkungen der Abgabe von Sauerstoff. Bei Erhitzung oxydiert es so energisch, daß Gemische mit leicht verbrennbaren Substanzen schon bei geringer Erwärmung (Verreiben im Mörser) zur Explosion kommen. Im Organismus gibt Kali chloricum seinen Sauerstoff aber nur langsam ab und wird größtenteils unverändert im Harn ausgeschieden (ca. 90%). Selbst durch starke Konzentrationen wird das Wachstum der Bakterien kaum verhindert. Es ist deshalb fraglich, ob es als Gurgelwasser besser wirkt als indifferente Salzlösungen. Der resorptiven Wirkung hat man früher bei Diphtheritis Heilerfolge zugeschrieben und gibt auch jetzt noch das chlorsaure Kalium in Gaben von 4—6 *g* pro die innerlich bei Pyelitis und Cystitis, um durch die Ausscheidung des Mittels dem Harn antiseptische Eigenschaften zu verleihen.

Die innerliche Anwendung des Kalium chloricum in Gaben über 8 *g* pro die ist unter allen Umständen zu verwerfen, bei herabgesetzter Nierenfunktion werden aber auch schon kleinere Gaben gefährlich (*Quincke*[1]).

Das resorbierte Salz dringt in die roten Blutkörperchen relativ leicht ein und verwandelt, wie *Marchand* 1879 entdeckte, das Hämoglobin in Methämoglobin[2]. Das Blut nimmt einen bräunlichen bis schokoladebraunen Ton an, und die spektroskopische Untersuchung zeigt den für Methämoglobin charakteristischen schmalen Streifen im Rot. Alle Erscheinungen der Methämoglobinvergiftung (vgl. S. 511) sind die Folgen. In ganz akuten Fällen kommt es innerhalb weniger Stunden zu innerer Erstickung und Tod unter Cyanose. In etwas protrahierteren Fällen entstehen Blutungen, Durchfälle, Erbrechen schwarzgrüner Massen und alle Folgen des Zerfalls der durch die Methämoglobinbildung veränderten Blutkörperchen. Sie verkleben miteinander und verursachen Thromben, Infarkte und Blutaustritte; die Trümmer werden an den normalen Stätten der Zerstörung von Blutkörperchen, in der Leber und Milz verarbeitet, es kommt zur Schwellung dieser Organe, zu Ikterus u. s. w.

Der Harn nimmt eine rotbraune bis schwärzliche Färbung an und enthält Eiweiß, Blutkörperchenschollen, Methämoglobin und Hämatin. Durch Verstopfung der Nierenkanälchen kommt es schließlich zur Anurie und zum Tod unter urämischen Erscheinungen. Schon Gaben über 10 *g* können schwere Vergiftungssymptome hervorrufen; 15—20 *g* wirken meist letal. Die Behandlung kann nur in der Einleitung von Diurese zur Ausscheidung des Giftes bestehen. Auch Aderlaß und Salzwasserinfusion sind empfohlen.

Da die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen das Eindringen der Salze in verschiedenen Infektionskrankheiten sowie bei Dyspnöe und Acidosis[3] verringert ist, so ist die innerliche Anwendung in solchen Zuständen wie auch bei Nephritis kontraindiziert. Aber auch der Verbrauch großer Mengen von Kali chloricum-Lösung als Gurgelwasser führt durch das unvermeidliche Verschlucken, insbesondere bei Kindern, häufig zu schwerer Vergiftung.

---

[1] *Quincke*, D. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79, S. 290.
[2] *Marchand, Virchows* Arch. 1879. Bd. 72; *Jacobi*, The Medical Record 1879.
[3] Vgl. *Caesar*, Biochem. Ztschr. 1918, Bd. 89, S. 1.

Die Desinfektionskraft der löslichen und dissoziierten Quecksilberverbindungen ist eine sehr bedeutende, wird aber durch die Eiweißkörper des Wundsekrets stark beeinträchtigt. Das Sublimat, Hydrargyrum bichloratum, Mercurichlorid $HgCl_2$, bis 1 : 17 in kaltem Wasser löslich, und die anderen löslichen Quecksilbersalze schädigen die Gewebszellen schon in jenen geringen Konzentrationen, die entwicklungshemmend wirken. Weiterhin wird aber die Anwendung selbst verdünnter Lösungen in größeren Mengen durch die Resorptionsgefahr beschränkt, die namentlich bei Ausspülung größerer Wundhöhlen, Schleimhautflächen etc. entsteht. Das Sublimat bildet mit dem Eiweiß der Sekrete Albuminate, die im Überschuß von Eiweiß und Kochsalz löslich sind (Doppelsalze aus Hg-Albuminat und NaCl). Die anfänglich entstandenen Gerinnsel gelangen alsbald zur Lösung und Resorption. Insbesondere nach Ausspülung des Uterus post partum sind dadurch zahlreiche akute und subakute Quecksilbervergiftungen zu stande gekommen. *Quecksilbersalze.*

Zur Verhütung des Ausfallens der Quecksilberalbuminate setzt man den Sublimatlösungen Kochsalz zu (Sublimatpastillen, Pastilli Hydrargyri bichlorati 0·5 oder 1·0 *g* Sublimat, Kochsalz und roten Farbstoff enthaltend), obgleich die desinfizierende Wirkung durch diesen Zusatz verringert wird. Neuerdings wird an Stelle des Sublimats eine Verbindung des Quecksilbersulfats mit Äthylendiamin unter dem Namen Sublamin empfohlen, die als komplexes Quecksilbersalz nicht unmittelbar eiweißfällend und gewebsreizend wirkt. Auf den gleichen Quecksilbergehalt berechnet, steht es dem Sublimat an Desinfektionskraft nach, kann aber z. B. zur Händedesinfektion in stärkeren Lösungen angewandt werden als dieses. Eine andere Quecksilberverbindung, das oxyquecksilber-o-toluylsaure Natron oder Afridol, hat den Vorzug, daß seine desinfizierende Wirkung durch Seife nicht beeinträchtigt wird. Es wird als 4%ige Afridolseife verwendet.

Werden große Quecksilbermengen rasch resorbiert, so betreffen die resorptiven Wirkungen das Centralnervensystem und die Ausscheidungsorgane, also hauptsächlich den Dickdarm und die Nieren. Durch die elektive Anhäufung in den ausscheidenden Zellen gehen dieselben nekrotisch zu grunde; Kolitis (Leibschmerzen, Tenesmus, blutige Durchfälle, Abstoßung von Membranen und Schleimhautelementen) und Nephritis sind die Folgen. In allen Teilen des Darms wird das Quecksilber nicht bloß durch gesteigerte Drüsensekretion von der hyperämischen Schleimhaut ausgeschieden, sondern nach *Almquist*[1] auch durch Transsudation. Die Vergiftung des Centralnervensystems führt zu Benommenheit, Apathie und endlich zum Kollaps, in dem die Kranken unter Temperaturabfall, meist erst nach 5 bis 10 Tagen, zu grunde gehen. Bei der Sektion findet man hämorrhagisch diphtherische Entzündung des Coecums und Kolons und parenchymatöse Nephritis, meist auch sog. Kalkinfarkte in den Nieren: Ablagerung von Calciumphosphat und Carbonat in den nekrotischen Nierenepithelien. 0·1 *g* rasch resorbiert kann bereits tödlich sein. (Maximaldosis der löslichen Hg-Salze 0·02 *g* pro dosi, 0·06 pro die.) *Quecksilbervergiftung.*

In weniger akuten Fällen beginnen die Erscheinungen mit Stomatitis mercurialis (Metallgeschmack, Foetor ex ore, Rötung und Schwellung des Zahnfleisches und der Zunge) und mit Salivation, und erst nach einigen Tagen setzen die Darm- und Nierenstörungen ein. Über die Anhäufung des Hg bei länger dauernder Zufuhr und über die chronische Vergiftung vgl. S. 469 bzw. 470.

Die dissoziierten löslichen Silbersalze wirken gleichfalls sehr stark antiseptisch, selbst im Blutserum noch in der Verdünnung von 1:80.000 *Silbersalze.*

[1] *Almquist,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 221.

entwicklungshemmend. Argentum lacticum (Actol) und Argentum citricum (Itrol) werden von einzelnen Chirurgen dem Sublimat vorgezogen.

Argentum nitricum dient in sehr verschiedenen Konzentrationen zur Desinfektion von Schleimhäuten, z. B. in 2%iger Lösung zur Verhütung der Blennorrhöe zur Desinfektion der Augen Neugeborener, und in 2—4%iger Lösung zur Behandlung der Gonorrhöe. Doch bleibt die Wirkung auf die Oberfläche der Schleimhaut beschränkt, da das Silber von Eiweiß und Kochsalz gebunden wird. Die organischen Silberverbindungen[1], welche nicht unmittelbar mit Eiweiß und Kochsalz reagieren, z. B. das Argentamin (Äthylendiaminsilberphosphat), das Protargol, eine 8·3%ige Silbereiweißlösung, das Argonin (Silbercasein) und andere Silbereiweißverbindungen besitzen deshalb eine größere Tiefenwirkung.

Argentum colloidale, Collargol, ist kolloidales Silbermetall, eine schwarzblaue Masse, die sich in Wasser kolloidal löst. Es wird äußerlich und intravenös angewandt[2]. Ebenso Elektrargol und andere Präparate des Handels, deren Beschaffenheit nicht unwesentlich schwankt[3].

Resorptive Silbervergiftung kommt am Menschen nicht vor, nur eine grauschwarze Verfärbung der Haut und mancher inneren Organe entsteht nach jahrelangem Gebrauche von Silberverbindungen durch Ablagerung unlöslichen Silbers (Argyrie).

Andere Metallsalze. Die Kupfer-, Zink- und Bleisalze wirken im wesentlichen als Ätzmittel und Adstringenzien. Das Aluminiumacetat (Liqu. aluminii acetici, essigsaure Tonerde) steht an der Grenze zwischen adstringierenden und antiseptischen Mitteln und wird zu einer milden, antiseptischen Wundbehandlung neuerdings wieder häufiger benutzt.

Antiseptica der aromatischen Reihe. Zahlreiche aromatische Substanzen, welche eine genügende Löslichkeit besitzen, um in die Zellen einzudringen, wirken antiseptisch, töten aber in stärkerer Konzentration auch die Gewebszellen und sind nach ihrer Resorption typische Nervengifte. Die stärkste Wirksamkeit kommt den Phenolen und ihren Äthern zu[4]. Die aromatischen Kohlenwasserstoffe wirken schwächer als die Phenole; so das Benzol schwächer als die Carbolsäure, das Toluol schwächer als die Kresole, Naphthalin als die Naphthole u. s. w. Es hängt dies wahrscheinlich mit der geringeren Wasserlöslichkeit der Kohlenwasserstoffe zusammen. Mit der Zahl der Hydroxylgruppen nimmt die Giftigkeit der Phenole nicht weiter zu; die zweiwertigen Phenole, Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin sind ungiftiger als das Carbol. Der Ersatz der OH-Gruppe durch Säuregruppen, wie die Kuppelung der aromatischen Moleküle an Säuregruppen überhaupt, schwächt ihre Wirkung stark ab. Zwar wirken die freien aromatischen Säuren (Benzoesäure, Salicylsäure etc.) noch antiseptisch und zelltötend, nicht aber ihre neutralen Salze, denen die Lipoidlöslichkeit und die Fähigkeit raschen Eindringens in die Zellen fehlen.

Das Schicksal der aromatischen Verbindungen im Organismus unterscheidet sie von den Substanzen der Fettreihe, da der Benzolring in den meisten Fällen

---

[1] Über den Wirkungsmechanismus organischer Silberverbindungen vgl. *Gros*. Münchner med. Wochenschr. 1911, S. 2659 und 1912, Nr. 8.

[2] Vgl. *Gros* u. *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 64.

[3] *Dreser*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1917, Bd. 19, S. 285.

[4] Vgl. darüber *Laubenheimer*, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Wien und Berlin 1909.

intakt bleibt. Im allgemeinen werden die aromatischen Verbindungen zunächst durch Oxydation oder Abspaltung von Seitengruppen verändert und unterliegen sodann verschiedenen Synthesen mit Produkten des intermediären Stoffwechsels, denen das Gemeinsame zukommt, daß sie zur Bildung ungiftiger Umwandlungsprodukte führen. So werden die Phenole in der Leber zu gepaarten Schwefelsäuren und Glykuronsäuren, die aromatischen Säuren treten in der Niere mit Glykokoll zusammen, die halogensubstituierten Benzole werden zu Mercaptursäuren u. s. w.

Phenol.

Typisch für die Wirkung der ganzen Gruppe ist das Phenol C_6H_5OH, Carbol oder Carbolsäure: farblose, an der Luft rötlich sich färbende, in Wasser bis 5% lösliche Krystalle von durchdringendem Geruch. Phenol schmilzt bei 40^0, ist flüchtig und lipoidlöslich, so daß es alle Gewebe leicht durchdringt und sich in ihnen verbreitet. Den meisten Bakterien gegenüber wirkt es in 0·5—3%igen Lösungen, Sporen sind aber gegen Phenol äußerst resistent. Durch *Lister* (1867) zur Einführung der antiseptischen Methode benutzt, hat das Phenol in der antiseptischen Ära eine weit größere Rolle gespielt als jetzt, da die Carbolsäure durch verwandte Antiseptica zum Teil verdrängt, der Gebrauch der chemischen Desinfektionsmittel bei der Wundbehandlung aber überhaupt eingeschränkt ist.

Konzentrierte Lösungen wirken ätzend; auf der Haut entsteht ein weißer Schorf, der späterhin eine rote und dann braune Farbe annimmt und ohne Eiterung abgestoßen wird. Schon 5%ige Lösungen erzeugen Brennen und Schmerz und nachfolgende Anästhesie. Auch verdünnte Lösungen reizen die Haut (Carbolekzem) und nekrotisieren die Zellen bei längerer Einwirkung. Da Phenol die Haut leicht durchdringt, so können Umschläge mit 2—3%iger Carbolsäure bei langdauerndem Kontakt zu trockener Gangrän von Fingern und Zehen führen.

Toxikologie des Phenols.

Die Carbolsäure wird von allen Applikationsstellen, auch von der Haut aus, sehr rasch resorbiert, ihre Fernwirkung ist gegen das Centralnervensystem gerichtet. Bei Tieren überwiegen anfänglich Erregungserscheinungen an den Centren der Medulla oblongata und des Rückenmarks, beim Menschen kommt es nach der Resorption toxischer Mengen meist ohne vorangehende Krämpfe zur Lähmung des Centralnervensystems. Schon 1—2 *g* können toxisch wirken (0·1 dos. max. für den innerlichen Gebrauch), 3—10 *g* sind meistens letal.

Durch Verschlucken größerer Mengen konzentrierter Lösungen (Selbstmord, Verwechslung des zur Herstellung antiseptischer Verdünnungen bestimmten Acidum carbolicum liquefactum, d. i. von Phenol, das 10% Wasser aufgenommen hat) werden die Schleimhäute ähnlich wie durch konzentrierte Mineralsäuren verätzt, doch treten infolge der ungemein raschen Resorption des Giftes die Lokalsymptome (Schmerzen und Erbrechen) gerade nach größeren Mengen ganz in den Hintergrund, und sehr bald entsteht völlige Bewußtlosigkeit und tiefer Kollaps, meist schon nach wenigen Minuten.

Bei der Resorption vom Mastdarm aus sowie bei unvorsichtiger Anwendung zur Uterusspülung post partum rufen schon geringere Mengen das gleiche schwere Vergiftungsbild hervor als vom Magen aus, weil das Phenol in diesen Fällen mit Umgehung der Leber in den Kreislauf gerät. Aus dem gleichen Grunde ist das Phenol von der Haut aus bedeutend giftiger.

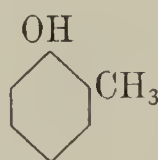
Der in früheren Zeiten oft beobachtete Carbolismus nach chirurgischen Operationen beginnt mit Schwindel, Kopfschmerz, rauschartiger Benommenheit und Erbrechen. In schweren Fällen kommt es nach wenigen Stunden unter kaltem Schweiß, Cyanose, bei kleinem frequentem Puls zu Kollaps und starkem Sinken der Körperwärme.

In solchen Fällen versagen die Entgiftungsvorgänge, die bei allmählicher Resorption selbst größere Phenolmengen durch Umwandlung in gepaarte Schwefel- und Glykuronsäuren unschädlich machen. Da ein Teil des Phenols im Organismus zu Dioxybenzolen oxydiert und hauptsächlich als Hydrochinonschwefelsäure ausgeschieden wird, die dann als ein sehr unbeständiger Körper leicht im Harn wieder zerlegt und zu bräunlichgrünen bis schwarzen Umwandlungsprodukten oxydiert wird, so nimmt der Harn nach reichlichem Carbolgebrauch eine dunkle Färbung an oder wird schon mit grünlicher Farbe entleert. Nach reichlicher Resorption werden das Phenol und die Dioxybenzole auch ungepaart ausgeschieden und rufen Albuminurie und Nephritis hervor.

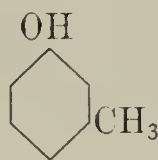
Zur Behandlung ist bei der Vergiftung vom Magen aus möglichst rasch die Magenausspülung vorzunehmen. Wenn sie rasch genug nach der Aufnahme erfolgt, so kann die Verätzung im Gegensatz zu konzentrierten Säuren, Laugen etc. ohne schwere Folgen ausheilen. Außerdem hat man Zuckerkalk als Antidot empfohlen, um das Gift als unlösliches Phenolat auszufällen. Zweckmäßiger ist die Darreichung von Tierkohle (vgl. S. 23). Der Versuch, die entgiftende Synthese zu Ätherschwefelsäure durch die Darreichung von Glaubersalz zu begünstigen, ist nach den Ergebnissen des Tierversuchs[1] von zweifelhaftem Werte.

Sozojodolsäure. Löst man Phenol in konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man Phenolsulfosäuren, die viel weniger wirksam sind als das Phenol selbst. Die jodierte Parasulfosäure ist unter dem Namen Sozojodolsäure im Handel und wird als Zinksalz gegen Gonorrhöe und als Quecksilbersalz bei Lues gebraucht; doch dürften diese Verbindungen vor anderen Zink- und Hg-Salzen keinerlei Vorzüge besitzen.

Kresole. Neben dem Phenol spielen die Kresole unter den aromatischen Substanzen die wichtigste Rolle als Desinfektionsmittel. Zur groben Desinfektion wandte man schon lange an Stelle der teuren Carbolsäure die sog. „rohe Carbolsäure“ an, die nach der Gewinnung des reinen Phenols aus dem Steinkohlenteer zurückbleibt. In diesem Gemenge sind neben anderen Produkten der trockenen Destillation der Steinkohlen, z. B. Naphthalin, Pyridinen u. a., die Kresole enthalten, drei isomere Toluolphenole, Homologe des Carbols, die man sich durch Eintritt der Methylgruppe in Ortho-, Meta- und Parastellung aus dem Phenol entstanden denken kann.



Orthokresol



Metakresol



Parakresol

Man erkannte bald ihre starke Desinfektionskraft, aber die Schwerlöslichkeit stand der Verwertung dieser billigen Substanzen im Wege. Das reine Orthokresol (Cresolum crystallisatum) löst sich bis

[1] Vgl. *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. Bd. 36. S. 197; *Marfori*. Archivio di Farmacol. e Terapia 1894. Bd. 2.

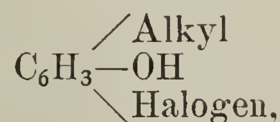
2—2½% im Wasser. Als Cresolum crudum oder Trikresol bezeichnet man eine unreine Mischung der drei Isomeren. Eine in ihrer Zusammensetzung wechselnde Emulsion von Kresolen und Kohlenwasserstoffen mittels Harzseifen ist das Kreolin. Insbesondere haben aber die Lösungen der Kresole in Alkaliseifen ausgedehnte Anwendung gefunden: das Lysol und der Liqu. cresoli saponatus, die etwa 50% Kresol enthalten. Die Seife macht die Lösungen schlüpfrig. Ähnlich zusammengesetzte Präparate sind Solutol, Solveol und Sapocarbol. Zur groben Desinfektion wird unter dem Namen Saprol ein Gemisch von 80 Teilen roher Carbolsäure und 20 Teilen Mineralöl angewandt, das durch die Beimengung der leichten Kohlenwasserstoffe auf den zu desinfizierenden Massen schwimmt und von der deckenden Schicht aus allmählich in sie eindringt. *Lysol.*

Die Kresole wurden früher als weniger giftig als Carbol bezeichnet, sind aber nach ihrer Resorption keineswegs ungiftiger, aber untereinander von ungleicher Giftigkeit; das Metakresol wirkt am schwächsten, das Parakresol für manche Tierarten fast doppelt so giftig, die Orthoverbindung steht in der Mitte[1]. Die antiseptische Wirksamkeit der Kresole soll die des Phenols übertreffen. Praktisch bedeutsamer jedoch als die im Verhältnis zur Desinfektionskraft demnach geringere relative Giftigkeit nach der Resorption ist die geringere Resorbierbarkeit, welche die Kresole vor dem Phenol voraushaben.

Im übrigen gleichen die Wirkungen der Kresole nach ihrer Resorption völlig denen der Phenolvergiftung[2]. Die in den letzten Jahren besonders zahlreichen Selbstmordvergiftungen durch Lysol führen ebenso zu Bewußtlosigkeit und Kollaps, nur scheinen Krämpfe häufiger vorzukommen als bei der Phenolvergiftung. Für die Behandlung der Lysolvergiftung gilt das beim Phenol Gesagte.

Der Harn wird wie bei der Phenolvergiftung dunkel gefärbt[3]. Die Niere wird durch die Ausscheidung geschädigt (Nephritis); auch in die Galle gehen die Kresole über[4] und erzeugen parenchymatöse Hepatitis.

Wird ein weiteres H-Atom des Phenols durch Halogen substituiert, so entstehen Körper von der Formel



denen eine besonders starke Desinfektionskraft zukommt. Nach *Bechhold* und *Ehrlich*[5] wächst ihre Desinfektionsstärke mit der Zahl der eingeführten Halogenatome. Das Chlor-m-Kresol aus der Reihe dieser Körper ist neuerdings als Desinfiziens eingeführt worden. Es ist noch schwerer löslich als Kresol; durch ricinolsaures Kali in

[1] Vgl. *Wandel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 161, und *Tollens*, ebenda 1905, Bd. 52, S. 220. Vgl. auch *Rost*, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt 1914, Bd. 47, S. 240.

[2] Vgl. *Kochmann*, Archives intern. de Pharmacodynamie 1905, Bd. 14, S. 401.

[3] Über die Ausscheidung der Kresole als gepaarte Schwefelsäure und Glykuronsäure vgl. *F. Blumenthal*, Bioch. Zeitschr. 1906, Bd. 1, S. 135; *Neuberg* u. *Kretschmer*, ebenda 1911, Bd. 36, S. 15.

[4] Vgl. *Wandel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56; *Bial*, ebenda 1907, Bd. 56, S. 416.

[5] Vgl. *Bechhold* u. *Ehrlich*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1906, Bd. 47, S. 194.

Phobrol. Lösung gebracht, kommt es unter dem Namen Phobrol in den Handel. *Laubenheimer*[1] fand die keimtötende Kraft des Phobrols außerordentlich groß. 1%ige Lösung (0·5% Chlor-m-Kresol entsprechend) tötet Staphylokokken schon in einer Minute. Dabei ist das Chlor-m-Kresol im Phobrol nur schwer resorbierbar und deshalb praktisch — insbesondere bei der Applikation vom Magen aus — sehr ungiftig, weit ungiftiger als z. B. Kresolsaponat (*Zahn*[2]); nach der Resorption ist die Giftwirkung des Chlor-m-Kresols dagegen keineswegs geringer.

Die Prüfung der halogensubstituierten β-Naphthole durch *Bechhold*[3] hat ergeben, daß einige von ihnen, wie das Tribromnaphthol, bestimmten Bakterien gegenüber (Streptokokken, Staphylokokken, Diphtheriebacillen) eine sehr starke Wirkung besitzen, gegen andere dagegen, z. B. gegen Paratyphus und Bact. coli, nur schwache Desinfektionskraft aufweisen. Es handelt sich hier um sog. „halbspecifische" Wirkungen. Das Tribromnaphthol (Providoform) wird zur örtlichen Desinfektion gegen die besonders empfindlichen Krankheitserreger empfohlen[2].

Thymol. Von den höheren Homologen des Phenols ist das Thymol, Methylisopropylphenol, der Thymiancampher aus dem ätherischen Öl von Thymus vulgaris, stärker antiseptisch als das Phenol und die Kresole. Es ist schwer in Wasser löslich (1 : 1100) und schwer resorbierbar, daher als antiseptisches Spülmittel relativ ungiftig. Von *Resorcin.* den 2wertigen Phenolen wird das Metadioxybenzol, Resorcin, bei Hautkrankheiten und zu antiseptischen Injektionen angewandt und hat eine Zeitlang auch innerliche Verwendung gefunden. Das Trioxy-*Pyrogallol.* benzol, Pyrogallol, Acidum pyrogallicum, ist ein heftiges Reduktionsmittel; es wird bei Psoriasis und anderen parasitären Hautkrankheiten benutzt, wirkt aber reizend, resp. ätzend und färbt die Haut schwarz. Es wird leicht resorbiert und wirkt dann als heftiges *Desinfektionsmittel für die Haut.* Blutgift methämoglobinbildend. Bei Hautkrankheiten finden ferner Chrysarobin[4], Naphthalin und β-Naphthol Anwendung; ebenso die durch Destillation des Holzes gewonnenen Teerarten (Pix liquida), welche Phenol und Phenolester neben Terpenen und Harzsäuren enthalten, oder der gereinigte Teer (Anthrasol), endlich auch das Ichthyol, ein 10% Schwefel enthaltender übelriechender Teer, der durch Destillation des bituminösen, fossile Fischreste enthaltenden Schiefers aus Seefeld in Tirol gewonnen wird.

Perubalsam. Ein antiseptisches Mittel, welches die Gewebe wenig reizt, ist der Perubalsam, ein angenehm riechendes Gemenge von 40—60% Zimtsäurebenzylester und 10% freier Zimtsäure mit Harzen. Aber selbst bei diesem relativ ungiftigen Antisepticum ist, wie bei allen früher genannten, die Gefahr für die Nieren bei reichlicher Resorption im Auge zu behalten.

Salicylsäure. Endlich ist auch die Salicylsäure, Orthooxybenzoesäure, als starkes Antisepticum zu nennen. Sie steht in ihrer Wirksamkeit dem Phenol kaum nach, ist aber beinahe unlöslich in Wasser. Auf der Haut wirkt sie epithelauflösend (Hühneraugenpflaster) und sekretionsbeschränkend (Pulvis salicylicus cum talco, 3% Salicylsäure ent-

[1] Vgl. *Laubenheimer*, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Wien 1909.
[2] Vgl. *Zahn*, Med. Klinik 1912, Nr. 47.
[3] *Bechhold*, Ztschr. f. Hyg. Bd. 64, S. 113, u. Münch. med. Woch. 1914, Nr. 37.
[4] Das dem Chrysarobin naheverwandte Cignolin als besser empfohlen von *Unna*, Dermatol. Wochenschr. 1916, Bd. 62.

haltend, als Streupulver). Auf Schleimhäuten wirkt die freie Säure ätzend. Die salicylsauren Salze sind nur schwach antiseptisch und ätzen nicht.

Jodoform.

Während die Anwendung antiseptischer Lösungen zur Wundbehandlung immer mehr eingeschränkt wird, hat man an der Verwendung des Jodoforms als antiseptisches Streupulver festgehalten, obgleich auch dieses heute viel sparsamer gebraucht wird. Der Vorzug des Jodoforms liegt darin, daß es in unverändertem Zustand nur sehr schwer löslich ist und ein für die Gewebszellen unschädliches Depot darstellt, aus dem sich nach Maßgabe der Vorgänge in der Wunde selbst die eigentlich wirksame Substanz allmählich abspaltet. Das gelbe, in Wasser beinahe unlösliche, in Fetten und Äther leicht lösliche Krystallpulver von charakteristischem durchdringendem Geruch wird zur Tamponade und Drainage eiternder Wundhöhlen und Geschwürflächen, u. zw. mit besonders gutem Erfolge bei tuberkulösen Prozessen verwendet. Im Reagensglas wirkt das Jodoform nur sehr schwach bactericid. Auch Tuberkelbacillen bleiben, wie die meisten Bakterien, selbst durch die Einwirkung von Jodoform in Dampfform wochenlang unbeeinflußt. Choleravibrionen werden dagegen rasch abgetötet[1]. Das Jodoform selbst ist also nur sehr wenig antiseptisch. In Lösungen ist es jedoch ein unbeständiger Körper. Auf Wundflächen wird es durch die Sekrete teilweise gelöst und aus der Lösung wird beständig, aber langsam Jod freigemacht, das entwicklungshemmend und desodorierend etc. auf das Wundsekret wirken kann. Als ungemein reaktionsfähiger Körper verändert das abgespaltene Jod alle labilen organischen Substanzen des Sekretes, vernichtet dadurch Fäulnisprodukte und entgiftet vermutlich auch Toxine[2]. Die gelinde Jodwirkung, die durch die langsame Abspaltung zu stande kommt, ist ein milder Reiz für die Granulationsbildung bei tuberkulösen Prozessen etc.

Toxikologie des Jodoforms.

Das aus dem Jodoform entstehende Jod wird als Albuminat oder in anderer organischer Bindung, zum Teil aber auch als Jodalkali resorbiert. Es erscheint zum Teil als Jodsalz im Harn und zum Teil in noch unbekannter organischer Bindung. Demgemäß ruft Jodoform wie Jodalkali allgemeine Jodwirkungen hervor; es entsteht Jodschnupfen und Jodacne[3]. Außerdem wird aber auch ungespaltenes Jodoform resorbiert, denn die akute Jodoformvergiftung, die nach allzu reichlicher Aufnahme entsteht, unterscheidet sich wesentlich von der toxischen Wirkung anorganischer Jodverbindungen. Die Vergiftung kommt langsam zu stande; nachdem nur unbestimmte Störungen des Centralnervensystems vorangegangen sind, treten nach mehreren Tagen psychische Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien auf, die mit Benommenheit und Stupor abwechseln. In anderen Fällen verläuft die Vergiftung mehr unter dem Bilde einer reinen Narkose. Diese Symptome

---

[1] Vgl. *Baumgarten,* Berliner klin. Woch. 1887, Nr. 20; *Troje* und *Panke,* ebenda 1891, Nr. 20.

[2] Vgl. *Behring,* Deutsche med. Woch. 1887, Nr. 20 und 1888, S. 653; nach *Heile,* Arch. f. klin. Chirurgie 1903, Bd. 71, S. 781, entstehen andere lösliche jodhaltige Zersetzungsprodukte, die antiseptisch wirken.

[3] Vgl. Pharmakologie des Stoffwechsels, S. 385.

erklären sich durch die Aufnahme des Jodoforms in Form einer neurotropen Jodverbindung; *Loeb*[1] konnte nach Jodoform und anderen lipoidlöslichen organischen Jodverbindungen (Jodanilin und Jodäthyl) Jod im Gehirn nachweisen, während nach der Zufuhr selbst großer Mengen von Jodsalzen das Centralnervensystem immer jodfrei bleibt. Das in das Gehirn aufgenommene Jodoform wirkt nach dem Typus anderer lipoidlöslicher indifferenter Stoffe narkotisch. Doch erfolgt seine Aufnahme sowie insbesondere auch seine Ausscheidung weit langsamer als bei dem verwandten Chloroform, und die Vergiftung dauert deshalb oft tage- und wochenlang. Ähnlich wie nach Chloroform finden sich Verfettungen parenchymatöser Organe. Die Behandlung der Jodoformvergiftung kann nur in sofortiger Entfernung des Jodoforms von den Resorptionsstätten bestehen. Doch läßt sich bei der festen Bindung des Giftes im Nervensystem dadurch der ungünstige Verlauf nicht immer abwenden.

Jodoform-ersatzmittel. Der unangenehme Geruch des Jodoforms hat zur Einführung zahlreicher Ersatzpräparate geführt, insbesondere hat man jodierte aromatische Verbindungen versucht, welche schon als solche antiseptisch wirken und gleichzeitig Jod im Gewebe abspalten sollen. Doch konnte keines dieser Ersatzmittel das Jodoform an Wirksamkeit erreichen. Es scheint, daß die im Kern jodierten Benzolderivate, wie z. B. das Loretin (Jodoxychinolinsulfonsäure) oder das Nosophen (Tetrajodphenolphthalein), das Losophan (Trijodmetakresol), das Sozojodol (Jodparaphenolsulfosäure) u. a. im Organismus kein Jod abspalten und nur als aromatische Desinficientia wirken, während aus dem im Kern jodierten Pyrrolderivat, Tetrajodpyrrol oder Jodol Jod frei wird und ebenso — besonders leicht bei saurer Reaktion — aus dem Novojodin, einem ca. 60% Jod enthaltenden Additionsprodukt von Hexamethylentetramin und Jod. Neuerdings scheint sich das Isoform (Parajodanisol) zu bewähren. Von den in der Seitenkette jodierten Benzolderivaten ist das Aristol (Dithymoljodid) und das Europhen (Diisobutylorthokresoljodid) zu nennen. In ähnlicher Art wie das Jodoform werden auch Wismutpräparate, das Xeroform (Tribromphenolwismut) und das Airol (Wismutoxyjodidgallat) sowie auch Formaldehydverbindungen verwendet.

Über die Desinfektion der Harnwege[2] durch Substanzen, welche in antiseptisch wirksamer Form in den Harn übergehen, vgl. S. 417.

Darm-des-infektions-mittel. Eine ausgiebige Desinfektion des Darms gelingt nur sehr schwer; mit den meisten, sonst desinfizierend wirksamen Substanzen läßt sich nicht einmal eine Einschränkung des Bakterienwachstums mit Sicherheit erreichen. Allerdings bereitet auch der Nachweis einer Herabsetzung des Wachstums und der Tätigkeit der Bakterien im Darm große Schwierigkeiten[3]. Dennoch haben *Ellinger* und *Adler*[4] neuerdings mit Hilfe eines Thymol-Fettsäure-Esters den Beweis erbracht, daß eine chemische Darmdesinfektion bestimmten Infektionen gegenüber prinzipiell möglich ist.

Vielfach hat man die Menge der im Harn ausgeschiedenen gepaarten aromatischen Verbindungen, die aus der Eiweißfäulnis im Darm stammen, als Maßstab benutzt. Aber abgesehen davon, daß aus ihr nur auf die Intensität der Eiweißfäulnis, aber nicht auf die Tätigkeit anderer, z. B. die Kohlenhydrate zersetzender Bakterien geschlossen werden kann, hängt die Menge der im Harn auftretenden Umwandlungsprodukte auch von ihrer Resorption und von dem weiteren Schicksal der Spaltungsprodukte ab. Es ist deshalb begreiflich, daß diese Methode sehr

[1] *Oswald Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56.
[2] Vgl. darüber auch *Stern*, Ztschr. f. Hygiene u. Infekt. 1908, Bd. 59, S. 129.
[3] Vgl. *Stern*, Ztschr. f. Hygiene u. Infekt. 1892, Bd. 12, S. 88.
[4] *Ellinger* u. *Adler*, Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 17.

schwankende Resultate erzielt. Man hat weiterhin versucht, die Bakterien in den Faeces vor und nach der Einwirkung von Darmantisepticis zu zählen, sowie die Lebensfähigkeit künstlich eingeführter nichtpathogener Bakterien (Bacillus prodigiosus) nach der Passage durch den Darm festzustellen. Diese Methoden geben aber nur Aufschluß über die Lebensbedingungen der Bakterien in den untersten Darmabschnitten, während es für die Darmdesinfektion gerade auf das Verhalten im Dünndarm ankommt. Die sichersten Aufschlüsse haben deshalb die Untersuchungen an Dünndarmfisteln ergeben.

Als Darmdesinficientia sind naturgemäß nur solche Substanzen brauchbar, deren Resorption nicht schon in den obersten Darmabschnitten erfolgt, und die infolge ihrer geringen Resorbierbarkeit relativ ungiftig sind. In diesem Sinne hat man das schwer lösliche Salol vielfach angewandt, das bei seiner Spaltung im Darme seine antiseptischen Komponenten, Phenol- und Salicylsäure, in Freiheit setzt. Auch die Salicylsäure selbst sowie Menthol, Naphthalin, β-Naphthol und namentlich Thymol hat man in einzelnen Versuchen wirksam gefunden. Die Fettsäureester des Thymols (z. B. Thymolpalmitat) sind stärker wirksam und ungiftiger als das Thymol selbst[1]. Das wirksamste Darmdesinfiziens ist jedoch Kalomel, dessen Wirksamkeit aber wohl mehr auf die Entleerung des Nährbodens für die Bakterien als auf die Entstehung und antiseptische Wirkung löslicher Quecksilberverbindungen zurückzuführen ist. Über Kohle als Darmdesinfiziens vgl. S. 231.

Anthelmintica.

Wirkungsweise.

An die Antiseptica des Darms schließen sich Mittel an, die man zur Beseitigung tierischer Parasiten, der Bandwürmer Taenia solium, Taenia mediocannelata und Bothriocephalus latus, des Spulwurms Ascaris lumbricoides, und der Oxyuren verwendet: Anthelmintica. Es sind dies empirisch gefundene Substanzen, welche mit den Darmantisepticis die Eigenschaft gemein haben müssen, daß sie bis in die tiefen Darmabschnitte gelangen, ohne vorher resorbiert zu werden. Ihre Giftwirkung ist keine streng specifische, denn die schwer resorbierbaren Substanzen treffen die Parasiten im Darm in stärkerer Konzentration als die Gewebszellen des Wirtes nach ihrer Resorption. Wenn sie reichlich resorbiert werden, sind sie immer auch giftig für den Wirt.

Die Anthelmintica töten die Parasiten nicht immer, sondern betäuben sie nur, so daß sich die Würmer mit ihren Saugnäpfen nicht mehr an der Darmschleimhaut festhalten können und dann leicht mit dem Darminhalt entfernt werden. Man muß zu diesem Zwecke, falls das Bandwurmmittel nicht selbst abführend wirkt, nach einiger Zeit ein Abführmittel nachfolgen lassen. Dadurch wird zugleich der noch unresorbierte Rest des Giftes entfernt.

Zur Vorbereitung der Kur ist es notwendig, den Darm vorher durch ein gelindes Abführmittel zu entleeren, damit nicht reichlicher Darminhalt die Einwirkung des Giftes auf den Parasiten verringert. Den Darm aber durch eine vorhergehende Hungerkur völlig leer zu machen, erhöht die Gefahr der Resorption und der Vergiftung.

Rhizoma Filicis.

Das jetzt am meisten gebrauchte Bandwurmmittel ist Rhizoma Filicis, Farnkrautwurzel von Aspidium filix mas, das in Form des frisch bereiteten ätherischen Extrakts gebraucht wird. In dem dunkel-

[1] *Ellinger* u. *Adler*, Münchner med. Wochenschr. 1917, Nr. 17.

grünen, dickflüssigen, fetten Öl der Wurzel ist eine Reihe wirksamer Bestandteile enthalten, die erst in den letzten Jahren rein dargestellt worden sind (*Poulsson, Böhm*[1]).

Es sind dies stickstofffreie Säuren, vor allem die Filixsäure (Filicin), die in einer krystallinischen unwirksamen, im frischen Extrakt aber in einer amorphen wirksamen Form enthalten ist, ferner Flavaspidsäure, Albaspidin und Aspidinol u. a. sowie eine amorphe, Filmaron genannte Substanz (*Kraft*[2]). In anderen Farnen kommen ganz ähnliche Substanzen vor, und alle diese Körper sind einander nahestehende Verbindungen der Buttersäure und Isobuttersäure mit dem 3wertigen Phenol Phloroglucin und seinen Homologen.

Diese wirksamen Substanzen sind gleichzeitig Nerven- und Muskelgifte. *Straub*[3] hat ihre Wirkung auf wirbellose Tiere studiert und konnte zeigen, daß deren glatte Muskulatur gegen Filixsäure sehr empfindlich ist. Es wird dadurch wahrscheinlich, daß die Wirkung der Farnwurzel auf einer Lähmung der Muskulatur der Tänien beruht.

Bei Säugetieren wirkt die Filixsäure erregend auf das Centralnervensystem, es kommt zu Muskelzuckungen und sogar zu tetanischen Krämpfen, endlich tritt Muskellähmung, Herzlähmung und Kollaps ein. Auch beim Menschen hat man nach zu großen Gaben oder ihrer unzweckmäßigen Anwendung (vorhergehende Hungerkur!) oft Vergiftungen beobachtet. Zunächst traten dabei Symptome einer Magendarmreizung auf, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Weiterhin kann es auch zu Benommenheit und Ohnmacht sowie zu Krämpfen kommen. Auch Herzschwäche und Atmungsstörungen werden beobachtet sowie vorübergehende Sehschwäche und sogar bleibende Blindheit mit Opticusatrophie. Die meisten Vergiftungsfälle sind durch die Überschreitung der erlaubten Dosis von höchstens 8—10 *g* (10·0 *g*! Dosis max. pro dosi sowie auch pro die, D. A. 1911) oder durch Wiederholung einer mißlungenen Kur schon am folgenden Tage zu stande gekommen.

In den üblichen Dosen bis 8 *g* bei nicht ganz leerem Magen und bei gründlicher Wiederentfernung des Giftes nach 1—2 Stunden durch Kalomel oder Infusum Sennae wird Filixextrakt in der größten Mehrzahl der Fälle gut ertragen. Die relative Ungiftigkeit der Filixsäure dem Wirtskörper gegenüber beruht dabei zum Teil auch auf der von *Straub* beobachteten Zerstörung des Giftes im höheren Organismus.

Flores Koso. In den Flores Koso, den weiblichen Blütenständen von Hagenia abessynica, die gleichfalls seit langer Zeit als Bandwurmmittel im Gebrauch sind, kommen Substanzen vor, die bemerkenswerterweise wie die wirksamen Bestandteile der Farnarten Verbindungen der Buttersäure mit Phenolen der Phloroglucinreihe darstellen, vor allem das amorphe Kosotoxin[4]. Auch das Kosotoxin ist ein ausgesprochenes Muskelgift für niedere Tiere und schließt sich in dieser Beziehung der Filixsäure an. 15—25 *g* der Droge sind wirksam, ohne daß ernstere Vergiftungssymptome vorkommen. Doch sind nur die frischen Blüten von sicherer Wirkung.

---

[1] *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 29; *Böhm*, ebenda 1897, Bd. 38, S. 35, und Annalen der Chemie 1902, Bd. 318, S. 230.

[2] *Kraft*, Arch. d. Pharmacie 1904, Bd. 242, S. 489.

[3] *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 30

[4] Vgl. *Lobbeck*, Arch. d. Pharm. 1901, Bd. 239.

Weiterhin hat man die roten Fruchtdrüsen von Rottlera tinctoria, Kamala zu 6—12 *g* als mildes Bandwurmmittel angewandt. Da das Mittel selbst abführend wirkt, braucht man kein Laxans nachfolgen zu lassen. Der wirksame Bestandteil dieser Droge, das harzartige Rottlerin, ist gleichfalls ein Phloroglucinderivat[1]. *Kamala.*

Die wirksamen Bestandteile der Cortex Granati sowie der Semina Arecae sind dagegen Alkaloide. Die Rinde des Granatapfelbaumes Punica granatum enthält neben sehr bedeutenden Mengen von Gerbsäuren mehrere Alkaloide, von denen das Pelletierin und Isopelletierin für die Bandwürmer sehr giftig sind. 0·3—0·4 *g* Pelletierinum sulfuricum oder Pelletierinum tannicum (am besten mit Zugabe von 0·5—1 *g* Acidum tannicum, um das Alkaloid als schwerlösliches gerbsaures Salz im Darm festzuhalten) wirken meist zuverlässig, ohne daß schwerere Vergiftungserscheinungen bei der Kur beobachtet werden. *Cortex Granati.*

An höheren Tieren wirkt das Pelletierin als centralerregendes Gift (*W. v. Schröder*[2]). Von Nebenwirkungen sind am Menschen Schwindel, Schwächegefühl und Paresen, selten auch schwerere Sehstörungen beobachtet worden. Die Droge selbst ist nur frisch von sicherer Wirkung, ihr hoher Gerbsäuregehalt (bis 22 %) ist, da 50—60 *g* innerhalb einer Stunde genommen werden müssen, der Anwendung sehr hinderlich, erzeugt Übelkeit und Erbrechen, kann aber durch Behandeln des Dekokts mit Kreide oder Kalkmilch beseitigt werden.

Die Arecanüsse oder Betelnüsse von Areca catechu werden besonders in der Tiermedizin gegen Bandwürmer gebraucht. Das in ihnen enthaltene Alkaloid Arecolin schließt sich in seinen Wirkungen der Muscarin- und Pilocarpingruppe an und ist wegen seiner allzu leichten Resorbierbarkeit als Bandwurmmittel zu gefährlich.

Als Mittel gegen Spulwürmer kommen nur die Flores Cinae von Artemisia Cina und das in ihnen enthaltene Säureanhydrid Santonin in Betracht. Nach den Untersuchungen *v. Schröders*[3] tötet das Santonin die Askariden nicht, sondern treibt sie nur in den Dickdarm, aus dem sie durch ein Abführmittel leicht entfernt werden können (*W. Straub* u. *Wedekind*[4]). Versuche von *P. Trendelenburg*[5] haben ergeben, daß das Santonin die Muskulatur der Würmer stark erregt und in Zuckungen versetzt. Auf dieser dauernden Erregung beruht die wurmwidrige Wirkung. *Flores Cinae.* *Santonin.*

Das Santonin ist schwer resorbierbar und wird zum größten Teil in den Faeces ausgeschieden, ein anderer Anteil wird jedoch resorbiert und kann zu Vergiftungen Anlaß geben. Für höhere Tiere ist es ein Krampfgift, das am Centralnervensystem, bei Säugetieren vornehmlich an der Großhirnrinde angreift und unter epileptiformen Krämpfen und starker Erniedrigung der Körpertemperatur tötet[6]. Auch am Menschen sind Krämpfe neben Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen

---

[1] *Semper,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 10.
[2] *W. v. Schröder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 381.
[3] *v. Schröder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 304.
[4] *W. Straub* u. *Wedekind,* Arch. d. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 638.
[5] *P. Trendelenburg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 190.
[6] *C. Binz,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 300 und 1889, Bd. 25, S. 367; *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1884, Bd. 34, S. 293.

beobachtet worden. Von besonderem Interesse ist jedoch eine Nebenwirkung des Santonins, die schon nach arzneilichen Gaben öfters eintritt: vorübergehendes Violettsehen und späterhin starkes Gelbsehen, Xantopsie. Auch Geruchs- und Geschmacksstörungen können auftreten. Im Harn findet sich ein Umwandlungsprodukt des Santonins, das Santogenin[1], das bei alkalischer Reaktion den Harn kirschrot färbt. Praktische Anwendung findet fast nur das Santonin in der Dosis von 0·02 *g* (bis 0·1 Maximaldosis pro dosi) oder in der Form der Pastilli Satonini à 0·025 *g* Santonin. Gegen Oxyuren ist auch das kaum giftige Antoxurin (p-Dichlorbenzol) gut wirksam[2].

Gegen den weit gefährlicheren Parasiten Anchylostomum duodenale wird neben den Bandwurmmitteln das schwer lösliche und schwer resorbierbare Thymol als Antiparasiticum angewandt. Es werden große Dosen 8—10 *g* empfohlen. Meist wurden nur ungefährliche Nebenwirkungen beobachtet (ein Todesfall nach 6 *g* bei einem anämischen Individuum mahnt vielleicht zur Vorsicht!). Als noch wirksamer ist das Oleum chenopodii empfohlen worden[3].

Specifisch desinfizierende Mittel.

„Innere Desinfektion."

Die allgemeinen Antiseptica töten das Protoplasma aller Mikroorganismen wie auch das der Gewebszellen. Doch bestehen in der Empfindlichkeit der verschiedenen pathogenen und nichtpathogenen Arten sehr erhebliche Unterschiede. Die höhere Empfindlichkeit einzelner Arten bildet den Übergang zu den ausgeprägt specifischen Beziehungen, die zwischen bestimmten Krankheitserregern und einzelnen Zellgiften bestehen, und auf denen die Möglichkeit beruht, die betreffenden Parasiten in den Geweben des Wirtskörpers zu vernichten, ohne diesen selbst zu schädigen.

Wo solche specifische Beziehungen nicht bestehen, ist eine „innere Desinfektion" dem Wesen der Sache nach ausgeschlossen. Die Desinfektion durch allgemeine Zellgifte ist schon auf Wunden und Schleimhäuten nicht ohne schwere Schädigung der Gewebszellen zu erreichen. Durch allgemeine Zellgifte die Mikroorganismen im Blute und im Innern der Gewebe zu bekämpfen, ist erst recht unmöglich, weil bei der Verteilung im Tierkörper die Giftempfindlichkeit des Centralnervensystems von vornherein der Anwendung höherer Konzentrationen eine Grenze setzt, und weil anderseits die auf Wundflächen z. B. noch ausreichende Konzentration in Blut und Geweben versagt. Denn noch weit stärker als im Wundsekret werden die Affinitäten des Desinfiziens im allgemeinen Kreislauf durch Bestandteile des höheren Organismus von den Krankheitserregern abgelenkt.

Ein schlagendes Beispiel für das Mißverhältnis der Desinfektionskraft im Reagensglas und im Organismus geben Beobachtungen von *Bechhold* u. *Ehrlich*[4] an Verbindungen der Phenolgruppe. Sie fanden in dem Tetrabrom-o-Kresol und im Hexabromdioxy-Diphenylcarbinol zwei Substanzen von außerordentlicher Des-

---

[1] Vgl. *Jaffe*, Ztschr. f. physiol. Chemie 1897, Bd. 22.

[2] *R. Wagner*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 19.

[3] *Schüffner* u. *Vervoort*, Das Ol. chenop. gegen Ankylostomiasis und eine neue Methode der Wertbestimmung von Wurmmitteln. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 129.

[4] *Bechhold* u. *Ehrlich*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 47.

infektionskraft außerhalb des Körpers und von relativ geringer Giftigkeit. Es war somit möglich, dem Tierkörper Gaben dieser Antiseptica einzuverleiben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Weiterentwicklung pathogener Bakterien (Diphtherie) im Reagensglas zu verhindern, wenn sie im Tierkörper so stark wirksam wären wie im Reagensglas. Dennoch versagten die Mittel bei der inneren Desinfektion vollständig. Der Widerspruch wird dadurch verständlich, daß auch Blutserum die Desinfektion schon sehr erheblich verringert; im allgemeinen Stoffwechsel wird das Verteilungsverhältnis für die Aufnahme des Desinfiziens durch die Bakterien offenbar noch ein viel ungünstigeres.

So erklärt es sich, daß die innere Desinfektion, soweit es sich nicht um specifisch wirkende Mittel handelt, versagt, so z. B. auch intravenöse Sublimatinjektionen, die in verschiedenen Tierkrankheiten versucht wurden. Anderseits ist es begreiflich, daß die Versuche, eine innere Desinfektion zu erreichen, nie aufgehört haben, da man in der Chininwirkung gegen Malaria und in der Quecksilberwirkung gegen Lues sichere Beweise für die Möglichkeit einer specifischen Therapie besitzt. Insbesondere gegen die Tuberkulose sind immer wieder Specifica — freilich auf Grund ungenügender Untersuchungen — empfohlen worden.

Kreosottherapie.

Große Hoffnungen hatte man eine Zeitlang in der Tuberkulosetherapie an das Kreosot geknüpft. Der Buchenholzteer ist eines der am längsten bekannten Antiseptica. Durch Destillation gewinnt man aus ihm eine dunkelgelbe Flüssigkeit von Rauchgeruch und brennendem Geschmack, das Kreosot. Es besteht zum größten Teile aus Guajacol, dem Methyläther des Brenzcatechins, das in reinem Zustande farblose Krystalle, als Handelspräparat meist eine Flüssigkeit darstellt, die sich vom Kreosot durch den weniger unangenehmen Geruch unterscheidet. Das Guajacol wirkt stark antiseptisch. Ob es diese Wirkung auch nach der Resorption entfalten kann oder in Form unwirksamer Verbindungen kreist, ist noch nicht festgestellt; im Harn erscheint es als Ätherschwefelsäure.

Im Munde erzeugen Kreosot und Guajacol Brennen und in konzentrierter Lösung heftige Reizung der Schleimhäute, Erbrechen und Durchfall. Während sich das Guajacol in diesen lokalen Wirkungen dem verwandten Phenol anschließt, ist es nach der Resorption weniger giftig. Bei rascher Resorption, z. B. nach subcutaner Einführung, wird die Körperwärme wie durch andere aromatische Substanzen erniedrigt.

In Frankreich schon früher viel angewandt, wurde das Kreosot in Deutschland insbesondere durch *Sommerbrodt* 1887 eingeführt, aber bald durch das reinere und weniger ätzende Guajacol ersetzt. Zahlreiche Beobachter haben bei langdauernder Einführung in steigender Dosis (bis 1 *g* pro die) Besserung des Appetits und des Ernährungszustandes, Zunahme des Körpergewichtes gesehen, auch Husten und Auswurf sollen günstig beeinflußt werden. Vielleicht wird ein geringer, quantitativ kaum bestimmbarer Anteil durch die Lungen ausgeschieden.

Es erscheint ausgeschlossen, daß ohne allgemeine Intoxikation eine Konzentration des Guajacols in Blut und Geweben erreicht wird, die nach *Guttmann*[1] zur Tötung der Tuberkelbacillen ausreichen könnte[2]. Selbst eine Wachstumshemmung ist unwahrscheinlich, da das Guajacol wie andere Phenole im Organismus rasch in die antiseptisch nicht wirksame, gepaarte Schwefelsäure übergeführt wird. Falls dem

[1] *Guttmann,* Ztschr. f. kl. Med. 1888, Bd. 13.
[2] Vgl. *Cornet, Nothnagels* Handb. d. Path. u. Ther. Bd. 14, S. 536.

Kreosot und Guajacol also in der Tat günstige Wirkungen zukommen, müssen sie auf indirektem Wege erklärt werden, vielleicht dadurch, daß die Mittel nach Art der Bittermittel die Magen- und Darmverdauung begünstigen, vielleicht auch im Darm antiseptisch wirken. Von diesen Gesichtspunkten aus erscheint aber nur eine milde Behandlung durch diese Mittel rationell, nicht aber die sog. „intensive Behandlung", bei der man durch Kombination der internen Einführung mit der Resorption durch die Haut und mit Inhalation eine möglichste Sättigung des Organismus mit Guajacol zu erreichen strebte. Die Einführung größerer Dosen in den Magen führt überdies oft genug zu Verdauungsstörungen. Deshalb bevorzugt man derzeit Guajacolpräparate, die unlöslich sind und deshalb die Magenschleimhaut nicht reizen, aber im Darm allmählich gespalten werden, wie die Kohlensäureester des Kreosots und Guajacols, das Creosotum carbonicum (Kreosotal) und Guajacolum carbonicum (Duotal). Von ähnlichen Präparaten werden ferner die ölartigen Valeriansäureester des Kreosots (Eosot) und des Guajacols (Geosot), das guajacolsulfosaure Kalium (Thiokol, Pulver in der Gabe von 2—5 *g* täglich) und seine Sirolin genannte Lösung (teelöffelweise) u. a. gebraucht. Eine specifische antituberkulöse Wirkung hat aber weder das Kreosot noch seine Derivate: das guajacolsaure Kalium spaltet im Körper Guajacol nicht ab und ist vermutlich ganz unwirksam.

Ätiotrope Beeinflussung von Bakterien.

Sichere specifisch ätiotrope Wirkungen sind gegen Protozoenkrankheiten festgestellt worden: das Chinin wirkt gegen die Erreger der Malaria, das Emetin gegen die Dysenterieamöben (*Rogers*[1]), gewisse Arsen- und Antimonverbindungen gegen die Trypanosomeninfektionen und gegen die Syphiliserreger. Hierher gehört auch die Wirkung des Quecksilbers gegen Lues.

Die neuesten Forschungen zeigen jedoch, daß auch gegen Bakterieninfektionen eine specifisch ätiotrope Therapie möglich ist. Eindeutige Ergebnisse erhielt man in dieser Beziehung bei der Behandlung des Milzbrandes mit Salvarsan, das in vitro Milzbrandbacillen schon in außerordentlich geringer Konzentration abtötet (*Roos, Hänssler*[2]), selbst sehr milzbrandempfängliche Tiere zu retten vermag (*Laubenheimer, Schuster*[3]) und sich auch bei der Behandlung von Milzbranderkrankungen des Menschen bewährt hat (*Becker, Bettmann*[4]).

Höchstwahrscheinlich bekämpft auch die Salicylsäure die noch unbekannte Krankheitsursache des Gelenkrheumatismus als ätiotropes Heilmittel.

Hydrocupreinderivate.

Hierher gehören ferner die Befunde von *Morgenroth* und seinen Schülern über die chemotherapeutische Wirkung der Hydrocuprein-

[1] *Rogers*, British medic. Journal 1912, Juli; vgl. auch *Baermann* u. *Heinemann*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 21; *Pick u. Wasicky*, Wiener klin. Wochenschr. 1915, Nr. 22.

[2] *Roos*, Zeitschr. für Immunitätsforschung u. exp. Therapie 1913, Bd. 15. Heft 6; *Hänssler*, Inaug.-Dissertation. Heidelberg 1914.

[3] *Laubenheimer*, Deutsche med. Wochenschrift 1912, Nr. 8; *Schuster*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 7.

[4] *Becker*, Med. Klinik 1912, Nr. 44; *Bettmann* u. *Laubenheimer*, Deutsche med. Wochenschrift 1912, Nr. 8.

derivate gegen Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken, Diphtheriebacillen und andere pathogene Bakterien. Die Aufhebung der Doppelbindung in der Vinylseitenkette des Chininmoleküls (vgl. S. 539) führt zum Hydrochinin, das auch als Methylhydrocuprein bezeichnet wird. Durch Ersatz der Methoxygruppe im Benzolkern des Chinolinrestes durch andere Alkyle von 3—12 C-Atomen erhält man eine homologe Reihe von Hydrocupreinabkömmlingen, die von *Morgenroth* auf ihre chemotherapeutischen Wirkungen gegen die wichtigsten Krankheitserreger geprüft worden sind. Dabei hat sich ergeben, daß ihnen allen die abtötende Wirkung gemeinsam ist, daß sich aber der Grad der Wirksamkeit gegen die verschiedenen pathogenen Bakterien innerhalb der homologen Reihe sehr verschieden verhält. Die Pneumokokken sind außerordentlich empfindlich gegen Äthylhydrocuprein (Optochin), während die Isooctylverbindung die stärkste Wirksamkeit gegen Streptokokken, Meningokokken und Gasbrandbacillen aufweist, und der Gipfelpunkt der Giftigkeit für Staphylokokken bei der Heptylverbindung, für Vibrionen und Diphtheriebacillen beim Isoamylhydrocuprein (Eucupin) erreicht wird[1].

Da die Wirksamkeit dieser specifisch ätiotropen Mittel im lebenden Tierkörper der Wirkung in vitro parallel geht, die Gegenwart von Blut und Gewebssäften die desinfizierende Wirkung also nicht wesentlich beeinträchtigt, so sind die experimentellen Grundlagen für Versuche zur lokalen Desinfektion infizierter Gewebe und zur specifischen Behandlung der Allgemeininfektion durch die betreffenden Erreger gegeben. Diese Versuche sind aber noch keineswegs abgeschlossen.

Optochin.

Durch Äthylhydrocuprein (Optochin) gelingt es, die Pneumokokken in der infizierten Kaninchencornea bei örtlicher Behandlung abzutöten und die Allgemeininfektion mit Pneumokokken an Mäusen prophylaktisch und curativ in specifischer Weise zu beeinflussen[2]. Daran hat sich eine umfassende Prüfung des Mittels bei der Pneumonie angeschlossen[3]. Zahlreiche klinische Berichte sprechen im Sinne einer specifischen Beeinflussung auch der menschlichen Pneumonie bei möglichst frühzeitiger Anwendung, haben aber auch Nebenwirkungen, namentlich ernste Schädigungen des Sehorgans[4] kennen gelehrt. Da auch durch die neuerdings herabgesetzte Dosierung (0·2 *g* salzsaures Optochin 6mal innerhalb 24 Stunden) diese Nebenwirkungen nicht mit Sicherheit zu vermeiden sind, so ist eine Einhelligkeit in der Beurteilung der in bezug auf ihre Wirksamkeit experimentell einwandfrei begründeten Optochintherapie noch nicht erzielt worden.

---

[1] *Morgenroth* u. *Halberstädter*, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34; *Morgenroth* u. *Bumke*, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 11; *Morgenroth* u. *Tugendreich*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 79, S. 257; *Bieling*, ebenda 1917, Bd. 85, S. 188; *Morgenroth* u. *Bieling*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 30; *Braun* u. *Schäffer*, ebenda 1917, S. 885; *Rosenthal*, Zeitschr. f. Chemother. 1913, Bd. 1, S. 1149; *Schiemann* u. *Ishiwara*, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 1914, Bd. 77, S. 49.

[2] *Morgenroth* u. *Levy*, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34 u. 44; *Morgenroth*, ebenda 1914, Nr. 47/48.

[3] Vgl. ein neueres zusammenfassendes Referat von *Rosenow*, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforschung 1916, Bd. 4, S. 406.

[4] Vgl. u. a. *Schreiber*, Arch. f. Ophthalmologie 1916, Bd. 91, S. 305.

Eucupin. Gegen Diphtheriebacillen wird die örtliche Desinfektion durch Isoamylhydrocuprein (Eucupin) empfohlen[1]. Gegen die verbreitetsten Erreger der Wundkrankheiten, die Streptokokken und Staphylokokken, kann vielleicht das Isooctylhydrocuprein (Vuzin), bei dem die Desinfektionskraft gegen diese Bakterien in der homologen Reihe der Hydrocupreine den Höhepunkt erreicht[2], zur specifischen örtlichen Desinfektion verwertet werden. Die praktische Anwendung am Menschen befindet sich noch im Versuchsstadium.

Chinin gegen Malaria.

Chinin als specifisches Gift Durch seine Wirkung auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel wird Chinin zu einem Antipyreticum, welches das Symptom der Temperatursteigerung bei Infektionskrankheiten mehr oder weniger gut bekämpft. Der fast niemals versagende Heilerfolg des Chinins bei Malaria hat einen ganz anderen Charakter: hier werden alle Symptome der Krankheit bekämpft, nicht bloß die Fieberanfälle. Wir haben es hier mit einem typischen Falle specifisch ätiotroper Therapie zu tun: das Chinin schädigt und vernichtet schon in den für den Menschen unschädlichen Gaben die meisten Formen der Malariaparasiten im Blute.

gegen einzelne niedere Protoplasmen, Bis in die Siebzigerjahre des vorigen Jahrhunderts hat man allgemein angenommen, das Chinin wirke bei Malaria vom Nervensystem aus; erst *Binz*[3] hat 1867 den Nachweis der großen Empfindlichkeit gewisser niedriger tierischer Protoplasmen für das Gift erbracht und darauf die Hypothese gegründet, das Chinin heile das Malariafieber durch direkte Einwirkung auf dessen Ursache, die wahrscheinlich in einem niedersten Organismus zu suchen sei; für die gesunden Zellen des Menschen sei das Chinin ein viel unschädlicheres Gift als für diese hypothetische Ursache der Malaria.

Binz hatte zunächst die Paramäcien der Heujauche als Untersuchungsobjekt benutzt. Sie werden schon von einer Lösung 1:400 sofort getötet, noch in einer Verdünnung von 1:20.000 zeigen sie nach 5 Minuten eine Verringerung ihrer Beweglichkeit und werden nach 2 Stunden bewegungslos. Die gleichen Infusorien sind gegen andere Alkaloide weit resistenter, so gegen Morphin, Strychnin, Santonin u. a. Die gleiche auffallende Empfindlichkeit gegen Chinin konnte *Binz* bei den Süßwasseramöben feststellen sowie auch bei den Leukocyten des Blutes[4]. Sie stellen schon in einer Verdünnung von 1:50.000 ihre Bewegungen ein, ballen sich zusammen und werden grob granuliert. Dagegen sind andere Amöben weit resistenter, z. B. die Euglena des Salinenwassers. Auch gegen Bakterien ist Chinin ein sehr wenig wirksames Gift. *Binz* schloß daraus mit Recht auf specifische Beziehungen.

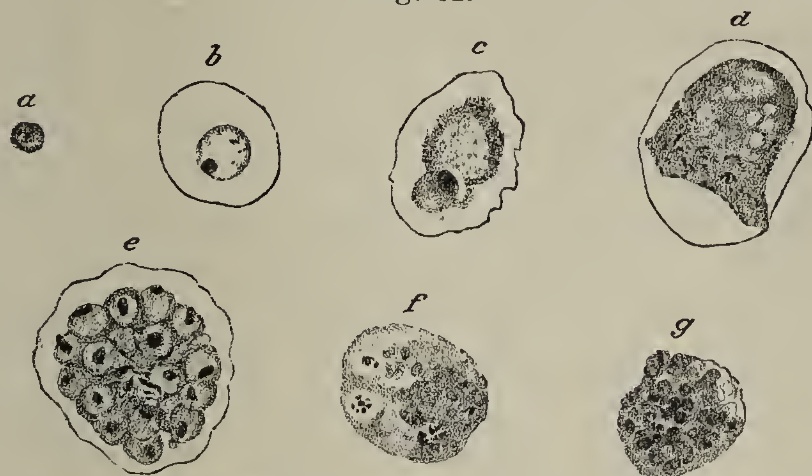
gegen die Malariaamöben. Der Beweis für diese Auffassung der Chininwirkung konnte allerdings erst erbracht werden, als *Laveran* 1880 die Malariaplasmodien als Ursache der Krankheit erkannt hatte, und diese Entdeckung durch zahlreiche Untersucher bestätigt wurde. Der Zusatz von Chininlösung tötet die Malariaamöben auch außerhalb des Organismus rasch ab. Die Blutuntersuchungen an Malariakranken haben übereinstimmend

---

[1] *Schäffer*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Bd. 38, und Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 83, S. 269; *Sommer*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 43 u. a.
[2] *Morgenroth* u. *Tugendreich*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 20.
[3] *Binz*, Zbl. f. med. Wissen 1867, S. 310.
[4] *Binz*, Arch. f. mikrosk. Anat. 1867, Bd. 3, S. 383.

ergeben, daß die Parasiten während des Chiningebrauches aus dem Blute verschwinden, und daß sie nur bei den perniziösen Fällen darin nachweisbar bleiben, die durch Chinin nicht geheilt werden.

Fig. 81.



Malaria, Tertianaparasiten.
a—e normal; f Chininform, koaguliert, zerrissen; g Sporulation unter Chinin.
(Nach Mannaberg, 1893.)

Der Fieberanfall entsteht dadurch, daß die durch den Stich von Moskitos in das Blut gelangten jüngsten Entwicklungsstufen der Sporozoen, die sog. Sporozoiten, die in rote Blutkörperchen eingedrungen sind und sich in ihnen entwickelt haben, nach einer für die verschiedenen Parasitenarten verschiedenen Zeit in Sporen zerfallen, die aus den Blutkörperchen ausschwärmen und in neue Blutkörperchen eindringen. Das Chinin ist am wirksamsten gegen diese frei im Blute schwärmenden Gymnosporen. Einige Stunden vor dem Anfall gegeben, vernichtet es dieselben und verhindert den Anfall. Am leichtesten werden die Parasiten der Tertiana-, schwerer die der Quartanaform, am schwersten die des perniziösen Fiebers angegriffen, die ihre Sporen fast nur in den inneren Organen bilden. Gegen die nur noch der geschlechtlichen Entwicklung in der Anophelesmücke fähigen sog. Gameten der schweren Formen soll das Chinin unwirksam sein[1].

Anwendungsweise.

Man gibt das Chininum muriaticum in Tagesdosen von 1·0 *g*, u. zw. am besten in 4 Teilgaben à 0·25 *g* mit 2stündigen Pausen. So erreicht man einen möglichst gleichmäßigen Strom von Chinin und damit eine längere Zeit andauernde Einwirkung auf die Erreger im Blute. Die gleiche Dosierung wird beibehalten, solange noch Fieberbewegungen auftreten. Nach ihrem Ausbleiben wird die Tagesdosis von 1·0 *g* auch weiter 8 Tage lang ohne Pause weiter gegeben, dann zwischen je 2—3 Chinintage immer längere Pausen eingeschoben, endlich in einer etwa 6wöchigen Nachbehandlung jeden 6. und 7. Tag 1·0 *g* Chinin gereicht. Die intravenöse Injektion von 0·3 *g* Chinin. hydrochloric. in 50—100 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung kommt nur für die Fälle drohender Lebensgefahr bei Malaria tropica in Betracht.

Das Chinin wird langsam resorbiert und kreist jedenfalls zum Teil unverändert im Blute, da etwa ein Drittel der eingegebenen Dosis innerhalb 24 Stunden unverändert wieder ausgeschieden wird (*Giemsa* u. *Schaumann, Nishi*[2]). Der Rest wird im Stoffwechsel zerstört.

[1] Gewöhnung der Plasmodien an Chinin bei ununterbrochener Anwendung kleiner Gaben: vgl. *M. Eugling,* Wien. kl. Wochenschr. 1918, Nr. 51.

[2] *Giemsa* u. *Schaumann,* Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1907, Bd. 11, und *Nishi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 312; *Hartmann* u. *Zila,* ebenda

Nach der Darreichung per os wird ein annähernd konstanter Chininspiegel erzielt, das Chinin bleibt im Blute bis etwa 25 Stunden nachweisbar, viel länger als nach intravenöser und intramuskulärer Injektion, der Chiningehalt übersteigt aber nicht 3% der gegebenen Menge im Gesamtblut. Die praktisch wichtige Frage, wie lange und in welcher Konzentration das Chinin im Blute kreist, wird durch diese Untersuchungen (*Hartmann* u. *Zila*) dahin beantwortet, daß das Blut nach intramuskulärer und intravenöser Injektion durch ein anfangs sehr rasches, dann immer langsameres Absinken des Chiningehaltes etwa 8 Stunden nach 0·5 *g* chininfrei wird, während nach der Darreichung per os der Chiningehalt viel niedriger bleibt, der Chininspiegel sich aber ziemlich konstant ungefähr 24 Stunden lang erhält.

In den Organen wird das Chinin nur in geringem Maße aufgespeichert; nur die Leber, Niere und Nebenniere halten es anscheinend länger zurück. Nach Versuchen von *Hartmann* u. *Zila* am Hunde enthalten die gesamten Organe höchstens 5% der intravenös beigebrachten Dosis. Diese circuliert also vor ihrer allmählichen Zerstörung vornehmlich im Blute. Über die Frage, ob sich das Chinin im Blute selbst stärker in den Erythrocyten anreichert als im Plasma, besteht noch keine Einhelligkeit. Doch ist zu bedenken, daß selbst bei einem den Gehalt im Plasma nicht überschreitenden „Bruttogehalt" der roten Blutkörperchen das Chinin als eine die Oberflächenspannung herabsetzende Substanz an der Oberfläche der Blutzellen haften, und daß diese Grenzschicht somit einen Wall gegen das Eindringen der Sporozoiten bilden muß. Da sich diese in den roten Blutkörperchen entwickeln, so ergibt sich daraus eine hypothetische Erklärung der Schutzwirkung. Außer den auf S. 539 erwähnten Nebenerscheinungen der Chinintherapie (Ohrensausen, Kopfdruck, Appetitstörung) beansprucht nur die nach großen Dosen mitunter auftretende Hämaturie ernstliche Beachtung, die gerade bei schweren Malariakranken als sog. Schwarzwasserfieber auftreten kann.

Salicylsäure gegen Gelenkrheumatismus.

Salicylsäure ein allgemeines Bakteriengift,

Auch die Wirkung der Salicylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine ätiotrope. Mit Bestimmtheit kann dies freilich nicht behauptet werden, da die Kenntnis des Krankheitserregers fehlt. Wahrscheinlich steht derselbe den Streptokokken und Staphylokokken nahe, gehört also nicht in die Gruppe der Protozoen, sondern zu den Bakterien. Demgemäß ist auch das specifische Mittel der Gruppe der allgemeinen Bakteriengifte entnommen. Da diese gleichzeitig allgemeine Zellgifte sind, und da die Salicylsäure auf Bakterien im allgemeinen keineswegs sehr viel stärker wirkt als auf die giftempfindlichen Gewebe des Wirtskörpers, so muß ihre Brauchbarkeit als inneres Desinfiziens mit besonderen Bedingungen zusammenhängen, durch welche die Vergiftung des Centralnervensystems vermieden und die Giftwirkung gegen die Krankheitserreger gerichtet wird.

1918, Bd. 83, S. 221. Der Hund scheidet nach *Katz*, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 36, S. 144, bedeutend weniger, nur 7—11%, im Harn aus; vgl. auch *Küster* u. *Wolff*, Berliner klin. Wochenschr. 1919, Bd. 56, S. 123.

Die freie Salicylsäure ist gegen Bakterien kaum weniger wirksam als Phenol und ist zugleich ein heftiges Gewebsgift. Das salicylsaure Natron dagegen ist nur sehr wenig antiseptisch und kaum ätzend; die Salicylsäure kreist also im Blute in einer für den Wirtskörper, aber auch für die Bakterien wenig schädlichen Form. Durch eine höhere Kohlensäurespannung wird jedoch, wie *Binz*[1] gezeigt hat, aus dem salicylsauren Salz die wirksame Säure freigemacht. Die Kohlensäurespannung normaler Gewebe (ca. 6%) genügt dazu nicht, wohl aber die CO_2-Spannung in entzündeten Geweben, die bis 17·5% betragen kann (*Ewald*[2]). Auch schon im Erstickungsblut mit etwa 12% CO_2-Spannung wird Salicylsäure aus dem Salz in merklichen Mengen freigemacht. So kann es in den entzündeten Gelenken zu einer lokalen antiseptischen Wirkung kommen, u. zw. bei einer für die übrigen Gewebe und insbesondere für das Nervensystem noch unschädlichen Konzentration des salicylsauren Salzes.

salicylsaure Salze sind es nicht.

Freiwerden von Salicylsäure in entzündeten Geweben.

Bei ihrer Verteilung im Organismus wird die Salicylsäure auffallend reichlich und lange im Blute festgehalten (*Jacoby* und *Bondi*[3]); die Knochen enthalten wenig, die Muskulatur, besonders aber die Gelenke, enthalten viel mehr. Auch dieser Befund ist geeignet, das Verständnis einer vorzugsweise in den Gelenken lokalisierten Wirkung zu erleichtern. Weiterhin fanden *Jacoby* und *Bondi*, daß mit Staphylococcus aureus infizierte Kaninchen, im Vergleiche mit normalen, eine bedeutende Zunahme der relativen Salicylsäurespeicherung in den Gelenken zeigten. Diese veränderte Verteilung weist auf eine Anziehung durch die in den Gelenken lokalisierten Erreger oder durch ihre im erkrankten Gewebe auftretenden Produkte hin. Vielleicht spielt auch hierbei eine höhere CO_2-Spannung eine Rolle, die aus dem salicylsauren Salze die Säure freimacht, welche dann infolge ihrer Lipoidlöslichkeit in die Zellen eindringen und in ihnen fixiert werden kann.

Verteilung der Salicylsäure.

Man gibt bei akutem Gelenkrheumatismus etwa 3—5 *g* Natrium salicylicum pro die, in schwereren Fällen anfangs 6—10 *g*, später weniger. Nicht allein das Fieber, auch die Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken verschwinden. Doch sind störende Nebenwirkungen häufig genug. Die freie Salicylsäure selbst ist ihrer ätzenden Eigenschaften wegen verlassen; da aus den Salicylaten im Magen Salicylsäure frei wird, so fehlen auch nach salicylsaurem Natron gastrische Symptome nicht immer (Aufstoßen, Appetitlosigkeit, belegte Zunge) und werden durch gleichzeitige Darreichung von Natriumbicarbonat nur wenig gemildert. Die neutralen Ester der Salicylsäure, die erst unter dem Einfluß der Darmfermente zerlegt werden, sind dagegen ohne Reizwirkung auf die Magenschleimhaut. Darin liegt ein wesentlicher Vorzug des Salols, Aspirins und anderer Salicylsäureester.

Anwendungsweise.

Neben den Magenstörungen sind Ohrensausen und Schwerhörigkeit die häufigsten Nebenwirkungen der Salicylsäurepräparate. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Störungen in der sehr fein eingestellten Blutregulierung der Ohr-

Nebenwirkungen.

[1] *Binz*, Berliner klin. Woch. 1876, Nr. 27, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 10, S. 147.

[2] *Ewald, Dubois'* Arch. 1876, S. 422.

[3] *Jacoby* u. *Bondi*, *Hofmeisters* Beitr. z. physiol. Chemie 1906, Bd. 7, S. 514.

schnecke. Auch Albuminurie und Cylindrurie rufen schon therapeutische Dosen von salicylsaurem Natron hervor, doch verschwindet die Nierenreizung nach dem Aussetzen des Mittels (*Lüthje*[1]). Bei schwereren Vergiftungen kommt es außerdem zu Erbrechen, Aufregung, Schwindel, Sehstörungen und Delirien sowie zu Dyspnöe (*Quincke*[2]); endlich können größere Dosen bedrohliche Verlangsamung des Pulses und der Atmung sowie Kollaps und Herzlähmung bedingen.

In leichten Fällen der Vergiftung genügt das Aussetzen des Mittels, in schwereren bietet nach *Ehrmann*[3] die Darreichung größerer Gaben von Natriumbicarbonat die Möglichkeit, die Salicylsäure zu rascherer Ausscheidung zu bringen.

Ester der Salicylsäure.

Die resorptiven Nebenwirkungen der Salicylsäure hängen davon ab, daß eine allzu große Menge auf einmal zur Resorption kommt. Nach der Aufnahme der schwer löslichen Ester, z. B. des Salols, des Phenolesters der Salicylsäure, erfolgt die Resorption sehr allmählich, denn sie gelangen ungespalten in die tieferen Darmabschnitte — von größeren Salolgaben kommt sogar ein Teil in die Faeces — und lassen nur nach Maßgabe ihrer allmählichen Spaltung Salicylsäure frei werden. Dadurch wird ein gleichmäßiger Strom von Salicylsäure durch den Organismus geleitet. Der Heilerfolg bei akutem Gelenkrheumatismus ist deshalb milder, freilich auch unsicherer und tritt auch langsamer ein. Von Salol wird meistens 5—6mal täglich 1 *g* gegeben. Nach demselben Prinzip lassen sich bei der Anwendung der Acetylsalicylsäure, des Aspirins (3—5mal 1 *g*), des Salophens (Acetylparamidophenolester der Salicylsäure) und des Diplosals (Salicylsäuresalicylester) in der gleichen Dosis das Ohrensausen und die anderen Nebenwirkungen der Salicylsäure leichter vermeiden.

Salicylsäuremethylester und andere flüssige Ester werden zu epidermatischer Aufnahme eingerieben.

Ebenso wie Acetylsalicylsäure soll auch die homologe Verbindung Acetyl-p-Kresotinsäure „Ervasin" wirksam gegen Rheumatismus sein und in Dosen von mehreren Gramm gut vertragen werden[4]. Dasselbe wird vom Atophan, einer Phenylchinolincarbonsäure, angegeben[5].

Die Wirkung von Arsen- und Antimonverbindungen gegen Protozoen.

Arsen gegen Trypanosomen.

Die Erfahrungen über die ätiotrope Chininwirkung bei Malaria haben gezeigt, daß wenigstens bei einzelnen Krankheitserregern, die zur Klasse der Protozoen gehören, die Empfindlichkeit specifischen Giften gegenüber größer sein kann als die der Zellen des höheren Organismus, so daß durch solche specifische Antiseptica ohne Schädigung des Wirts eine innere Desinfektion möglich ist. Als besonders fruchtbringend für die weitere Erkenntnis specifisch ätiotroper Beziehungen dieser Klasse von Krankheitserregern hat sich das Studium der experimentellen Beeinflußbarkeit von Trypanosomenerkrankungen durch chemische Substanzen erwiesen. Die Erreger dieser Krankheiten, zu denen die Schlafkrankheit in Afrika und zahlreiche Tierseuchen und Krankheiten der heißen Länder gehören, lassen sich

[1] *Lüthje*, D. Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 74.
[2] *Quincke*, Berliner klin. Woch. 1882.
[3] *Ehrmann*, Münchner med. Woch. 1907, Nr. 52.
[4] *Rautenberg*, Med. Klinik 1912, Nr. 14.
[5] *P. Neukirch*, Therap. Monatshefte 1912, Sept.; *Oeller*, Med. Klin. 1912, Nr. 50.

leicht auf Versuchstiere, z. B. Mäuse, übertragen. Man findet dann massenhaft Trypanosomen in ihrem Blute. *Laveran* und *Mesnil*[1] fanden nun 1902, daß nach subcutaner Injektion von 0·1 *mg* arseniger Säure die Erreger aus dem Blute verschwinden, und daß danach Tiere, die sonst nach 3—4 Tagen der Infektion erliegen würden, zunächst am Leben bleiben. Nach einiger Zeit treten allerdings neue Parasiten im Blute auf; durch erneute Arsenbehandlung kann man sie wieder zum Verschwinden bringen, doch erliegen die Tiere der fortgesetzten Giftzufuhr. Das Heilmittel ist im Vergleich zu seiner Wirksamkeit gegen die Krankheitserreger zu giftig für die Wirtstiere.

Organische Arsenverbindungen.

Der weitere Ausbau der ätiotropen Arsentherapie, die *Ehrlich* in letzter Linie zur Auffindung eines neuen Heilmittels gegen Syphilis geführt hat, beruht auf den Erfahrungen der Pharmakologie über die Wirkungsweise von Komplexverbindungen. Wie auf S. 569 auseinandergesetzt ist, besitzen organische Metall- und ebenso auch Arsenverbindungen, welche das giftige Element nicht in ionisierter Form enthalten, nicht mehr die unmittelbaren Giftwirkungen der Metalle, des Arsens, Antimons etc. So zeigt auch das Ferrocyankalium, in dessen Lösungen K-Ionen und $FeCy_6$-Ionen, nicht aber Fe- und Cy-Ionen auftreten, nicht die unmittelbaren Giftwirkungen des Eisens und Cyans; in der Komplexverbindung sind sie nicht mehr unmittelbar wirksam, sondern gleichsam in maskierter Form enthalten. Solange die Komplexverbindungen nicht einer Spaltung unterliegen, entfalten sie im Organismus ihre eigenartigen Wirkungen; wenn sie gespalten werden und die Metalle in Ionenform auftreten, kommen diese nachträglich als solche zur Wirkung. Das Ferrocyankalium selbst ist sehr wenig giftig, und da es den Körper ungespalten durchwandert, lassen sich auch keine sekundären Wirkungen von Spaltungsprodukten beobachten. Werden die Komplexverbindungen dagegen im Tierkörper verändert, so kommen die Giftwirkungen der ionisierten Metalle früher oder später zum Vorschein, aber in der Regel in einer anderen Lokalisation und in anderer Intensität als nach direkter Einführung der einfachen ionisierten Verbindungen. Dies aber ist gerade für ihre pharmakologische Verwertbarkeit entscheidend.

Komplexverbindungen.

Die Angriffspunkte der Komplexverbindungen und damit die Kombination und Reihenfolge ihrer Wirkungen hängen von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der betreffenden Substanz ab; diese sind dafür maßgebend, ob die Komplexverbindung zu Organen und Zellen des tierischen Körpers zu dringen vermag, zu denen die einfachen Verbindungen des Metallions entweder überhaupt nicht oder nur in sehr chronischem Verlaufe der Vergiftung — wahrscheinlich ebenfalls erst in Form allmählich sich im Tierkörper bildender Komplexverbindungen — gelangen können. In diesem Umstand ist auch der nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Unterschied zwischen akuten und chronischen Metallvergiftungen begründet.

Die akute Bleivergiftung des Menschen z. B. bietet im wesentlichen nur die Symptome der Gastroenteritis und nachträglich der Kolik

[1] *Laveran* u. *Mesnil*. Annal. de l'Institut Pasteur 1902.

dar, und erst nach wochen- und monatelanger Vergiftung treten die bekannten Wirkungen am Nerven- und Muskelsystem ein; das gleiche gilt von der experimentellen Vergiftung mit einfachen Bleisalzen. Wird aber, wie in den Versuchen von *Harnack*[1], eine maskierte, d. h. komplexe Bleiverbindung wie das Bleitriäthyl zur Vergiftung verwendet, so ist das Resultat ein ganz anderes: vermöge seiner physikalisch-chemischen Beschaffenheit dringt das Bleitriäthyl in kürzester Zeit in die Nerven- und Muskelzellen ein und ruft in ihnen — nach rasch vorübergehender eigener molekularer Wirkung — alsbald die Nerven- und Muskelwirkungen des Bleies hervor. Die Komplexverbindung hat es also ermöglicht, daß in ihr enthaltene, durch die Abspaltung frei werdende Metallionen sich im Körper ganz anders verteilen und verbreiten können als die in den einfachen Salzen enthaltenen Ionen.

So entfaltet auch das Quecksilberdiäthyl $Hg(C_2H_5)_2$ zunächst als sehr feste Komplexverbindung nur sehr heftige und eigenartige Giftwirkungen auf das Nervensystem und die gewöhnliche Hg-Wirkung folgt erst sehr spät nach (*Hepp*[2]).

Komplexverbindungen des Arsens.

Dies gilt ebenso von den organischen, d. h. Komplexverbindungen des Arsens; sie können je nach ihrer besonderen Verteilung im Organismus Veränderungen an solchen Stellen verursachen, zu denen einfache Arsenverbindungen sonst überhaupt nicht gelangen. Dieser Gesichtspunkt ist maßgebend für ihren Wert als Mittel zur mehr oder weniger elektiven Vergiftung von Infektionserregern.

Von den Komplexverbindungen des Arsens war die Kakodylsäure viel zu therapeutischen Zwecken, z. B. gegen Phthise, gebraucht, insbesondere wurde sie seit 1896 in Frankreich (*Gautier*) wie auch andere organische Arsenverbindungen gegen Syphilis empfohlen; sie ist aber zu schwer spaltbar[3] und deshalb nicht geeignet, die ätiotropen Wirkungen des Arsens hervortreten zu lassen. Es galt organische Arsenverbindungen aufzufinden, die als Komplexverbindungen gleichfalls ungiftig genug wären, zunächst auch als solche resorbiert und im Organismus transportiert werden könnten, um in die Parasiten einzudringen, die aber dann irgendwie, wahrscheinlich in den Zellen selbst, in unmittelbar giftige Produkte umgewandelt würden. Am wertvollsten für eine ätiotrope Therapie müßten solche organische Verbindungen sein, die von den tierischen Zellen schwer aufgenommen oder von ihnen nur schwer angegriffen werden, die aber in die Parasiten entweder leichter eindringen oder von ihnen leichter in die unmittelbar giftigen Produkte übergeführt werden.

Atoxyl.

Ausgedehnte Versuche zur ätiotropen Arsentherapie wurden zunächst mit der Arsanilsäure, dem Atoxyl, angestellt, das 1902 von *Blumenthal*[4] in die Therapie eingeführt wurde. Als ätiotropes Heilmittel von *Thomas*[5] 1905 bei Trypanosomenkrankheiten zuerst versucht, bewährte sich das Atoxyl *Robert Koch*[6] bei seinen ausgedehnten Versuchen zur Bekämpfung der Schlafkrankheit. Das Atoxyl bleibt

---

[1] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 158.
[2] *Hepp*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 91.
[3] Vgl. *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 42, S. 230.
[4] *Blumenthal*, Med. Woche 1902.
[5] *Thomas*, British Medical Journal 1905.
[6] *R. Koch*, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 33.

im Organismus zum großen Teile unverändert, circuliert lange Zeit im Blute, doch wird auch ein genügender Anteil in den Zellen fixiert und verändert (vgl. darüber *Igersheimer* u. *Rothmann*[1]). Ein bei den einzelnen Versuchstieren wechselnder Anteil der Arsanilsäure wird unverändert durch den Harn ausgeschieden[2]; der Rest unterliegt im Organismus Umwandlungen, die zur Bildung heftigerer Gifte führen.

Giftwirkungen des Atoxyls.

Mit der Bindung des Atoxyls oder seiner Umwandlungsprodukte an die Organe geht die Entwicklung specifischer Giftwirkungen einher, die sich bei anorganischen Arsenvergiftungen nicht finden. So beobachtet man an der Katze namentlich Störungen des Centralnervensystems, Ataxie, Spasmen und Paresen, beim Hunde dagegen Hämorrhagien in der Niere und Veränderungen in anderen inneren Organen (*Igersheimer*[3]). Dementsprechend läßt sich auch bei der Katze im Centralnervensystem, beim Hunde dagegen vornehmlich in den inneren Organen Arsen nach Atoxyleinführung nachweisen[1].

In Übereinstimmung mit den angeführten Tierexperimenten erzeugt das Atoxyl auch am Menschen oft genug schwere Giftwirkungen: Magendarmstörungen und Nephritis, insbesondere aber Giftwirkungen auf das Nervensystem und auf das Auge. Unaufhaltsam fortschreitende Sehstörungen und dauernde Erblindung können nach Atoxylgebrauch als Folge von Opticusatrophie eintreten. Es ist deshalb von Interesse, daß sich nach Atoxyl auch in den Augen vergifteter Tiere Arsen nachweisen läßt, nicht aber nach der Vergiftung mit anorganischem Arsen, bei der man auch nicht Erblindung beobachtet[4]. Diese Giftwirkungen des Atoxyls (Maximaldosis D. A. 1911 pro dosi und pro die: 0·2 *g*!) sind wahrscheinlich seinen Umwandlungsprodukten zuzuschreiben; sie treten in gleicher Weise auch nach Einführung anderer, dem Atoxyl nahestehender Substanzen, z. B. der Acetylarsanilsäure, auf.

Ein Teil des Atoxyls muß bei chronischer Zuführung auch in anorganische Arsenverbindungen übergehen, da man bei dauernder Zufuhr die für Arsenvergiftung charakteristischen Symptome von Conjunctivitis, Rhinitis, trophische Störungen der Haut u. s. w. auftreten sieht.

Atoxylderivate

Die Konstitution des Atoxyls als Natriumsalz der Paraminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) wurde von *Ehrlich* und *Bertheim*[5] aufgeklärt. Diese Erkenntnis wurde für *Ehrlich* zum Ausgangspunkte ausgedehnter Versuche über eine große Reihe verwandter Verbindungen, die er aus dem Atoxyl durch Veränderung seines Moleküls (durch Reduktion zu Verbindungen des 3wertigen Arsens) und durch Einführung verschiedener Seitengruppen erhielt. Als Prüfstein für den Heilwert dieser Verbindungen gegen Protozoeninfektionen diente *Ehrlich* der Versuch an mit Trypanosomen infizierten Tieren.

Bei dem Vergleiche der Wirksamkeit der Substanzen dieser Gruppe ergaben sich Beziehungen zwischen ihrer Konstitution und Wirkungsstärke[6]. So erwies sich die durch Acetylierung des Atoxyls erhaltene Ver-

[1] *Igersheimer* u. *Rothmann,* Ztschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 59, S. 256.
[2] Vgl. auch *Muto,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 494.
[3] *Igersheimer, Schmiedeberg*-Festschrift, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908; vgl. auch *Brown* u. *Pearce,* Journ. of exp. Med. 1915, Bd. 22 (vgl. S. 466).
[4] *Igersheimer* u. *Rothmann,* Ztschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 59, S. 256.
[5] *Ehrlich* u. *Bertheim,* Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1907, Bd. 40, S. 32.
[6] Vgl. *Ehrlich,* Verhandl. d. Deutschen dermatolog. Gesellschaft 1908, und Berichte d. Deutschen chemischen Gesellschaft 1909, Bd. 42; vgl. dazu auch *Sieburg,* Zeitschr. f. physiol. Chemie 1916, Bd. 97, S. 53.

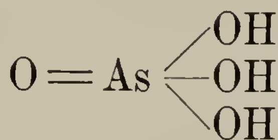
bindung, das Acetarsanilat oder Arsacetin, als noch wirksamer wie Atoxyl (Maximaldosis D. A. 1911 pro dosi und pro die 0·2 *g*!).

Wirksamkeit des 3wertigen Arsenrests.

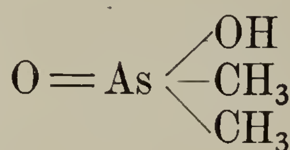
Im Reagensglas töten aber weder die Arsanilsäure noch das Arsacetin die Trypanosomen[1]. Dagegen sind die arsenige Säure und solche organische Arsenpräparate unmittelbar wirksam, welche analog der arsenigen Säure As_2O_3 den 3wertigen Arsenrest enthalten, während den der Arsensäure As_2O_5 analogen Verbindungen mit 5wertigem Arsenrest eine direkte Wirkung auf die Trypanosomen fehlt.

Dies steht in Übereinstimmung mit älteren Erfahrungen über die Arsenwirkung, denn die Arsensäure, d. h. das 5wertige As-Ion, ist für tierische und pflanzliche Organismen weit ungiftiger, so daß man zur Annahme gelangte[2], daß es als solches ungiftig sei und nur in dem Maße giftig wird, als es sich in das 3wertige Ion umwandelt. Das Verhalten des Antimons ist ein analoges[3].

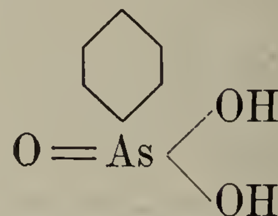
Zu den 5wertigen Verbindungen gehören auch das Atoxyl und Arsacetin. Diese Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Heilwirkung des Atoxyls und der anderen 5wertigen organischen



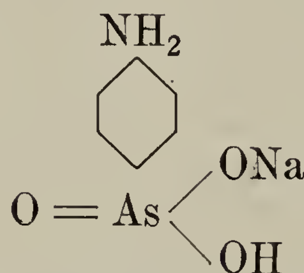
Arsensäure.



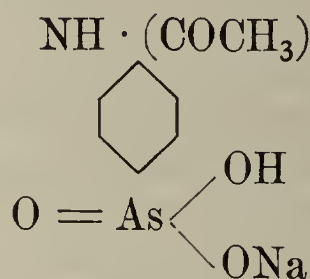
Kakodylsäure.



Phenylarsinsäure.



Atoxyl, Natriumsalz der Paramidophenylarsinsäure (Arsanilsäure).



Arsacetin.

Arsenverbindungen auf einer Umwandlung in 3wertige, für die Protozoen direkt giftige Produkte beruht[4], wie auch die Arsensäure nach den Untersuchungen von *Binz* und *Schulz*[5] im Organismus durch Reduktion zum Teil in arsenige Säure übergeht. *Ehrlich* hat in dem p-Aminophenylarsenoxyd ein derartiges auf Trypanosomen unmittelbar wirksames Reduktionsprodukt des Atoxyls dargestellt. Während man nach intravenöser Injektion selbst größerer Mengen von Atoxyl am Kaninchen die Giftwirkungen niemals unmittelbar beobachtet, sondern erst nach längerer Latenzzeit auftreten sieht, besitzt das Reduktionsprodukt unmittelbare Giftwirkungen im Sinne der arsenigen Säure.

---

[1] Vgl. hierüber *Rothermund* u. *Dale*, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Ther. 1912, Bd. 12, S. 565.

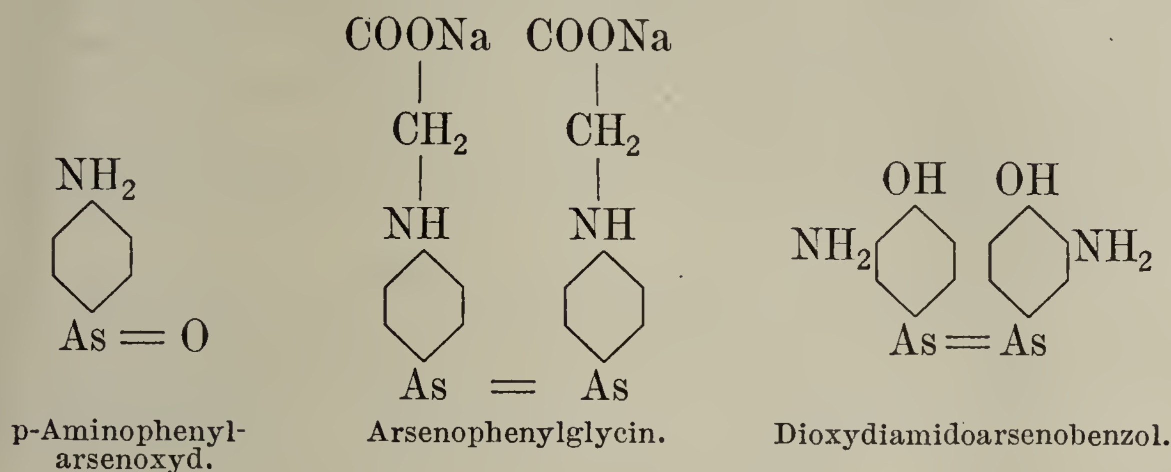
[2] Vgl. *Husemann*, Deutsche med. Woch. 1892, S. 1137; *O. Loew*, *Pflügers* Archiv 1887, Bd. 40, S. 437.

[3] *Friedburger* u. *Joachimoglu*, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 79. S. 135.

[4] *Röhl*, Berliner klin. Woch. 1909, Nr. 11; vgl. auch *Friedberger*, Berliner klin. Woch. 1908, Nr. 38.

[5] *Binz* u. *Schulz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11, S. 200.

Alle Verbindungen des 3wertigen Arsens sind demnach auch für den höheren Organismus weit giftiger. Doch gelingt es durch Einführung von Seitengruppen organische Verbindungen des 3wertigen



p-Aminophenyl-arsenoxyd. Arsenophenylglycin. Dioxydiamidoarsenobenzol.

Arsens so weit zu entgiften, daß sie bei erhaltener direkter Wirksamkeit gegen die Protozoen von den Versuchstieren besser ertragen werden. So vermochten *Ehrlich* u. *Röhl*[1] mit dem Arsenophenylglycin im Tierexperimente durch einmalige Injektion einer für den Tierkörper noch ungefährlichen Dosis selbst schwerere Trypanosomenerkrankungen zu heilen.

Wie die Arsenverbindungen haben sich auch die Antimonverbindungen als ätiotrope Heilmittel gegen Trypanosomen erwiesen. Schon vor der Auffindung der Arsentherapie der Trypanosomiasis hatten ferner *Ehrlich* u. *Shiga*[2] in einem Farbstoff der Benzopurpurinreihe, dem Trypanrot, ein sehr wirksames Mittel gegen die Protozoen gefunden. Dem haben sich seither Derivate des Rosanilins, das Parafuchsin und Tryparosan, angeschlossen (*Röhl*[1]), durch die es auch bei der Einführung in den Magen gelingt, die Tiere zu heilen (*Marks*[3]). *Andere Trypanosomengifte.*

Treten Trypanosomen im Blute der Versuchstiere nach dem Abklingen der Heilwirkung von organischen Arsenpräparaten wieder auf, so werden sie durch eine erneute Injektion zum Verschwinden gebracht. Nach einiger Zeit finden sie sich aber wieder im Blute, und die aus einem derart mehrfach behandelten Versuchstier auf andere Mäuse übergeimpften Parasiten sind dann auch in dem neuen Versuchstier gegen das Heilmittel resistent[4]. Die gegen Arsanilsäure giftfest gewordenen Parasitenstämme zeigen auch eine höhere Resistenz gegen andere Arsenverbindungen und Antimonverbindungen, nicht aber gegen die specifisch wirksamen Antiseptica der Benzopurpurinreihe und der Fuchsinreihe[5].

Der von *Schaudinn* und *Hoffmann* entdeckte Erreger der Syphilis, die Spirochaete pallida, gehört gleichfalls zu den Protozoen. Die nahen biologischen Beziehungen, die nach Ansicht *Schaudinns* zwischen Trypanosomen und Spirochäten bestehen, legten den Gedanken nahe, die organischen Arsenverbindungen auch als ätiotrope Heilmittel gegen Syphilis zu verwenden[6]. Die ersten Heilerfolge wurden in klinischen Versuchen am Menschen durch große Gaben von Atoxyl erreicht *Arsenverbindungen gegen Syphilis.*

---

[1] *Röhl*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Ther. 1909, Bd. 1.
[2] *Ehrlich* u. *Shiga*, Berliner klin. Woch. 1904, Nr. 13.
[3] *Marks*, ebenda 1909, Bd. 2.
[4] Über die analoge Resistenzsteigerung von Infusorien vgl. *Neuhaus*, Archiv. intern. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1910, Bd. 20, S. 393.
[5] *Ehrlich*, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft 1909, Bd. 42.
[6] Vgl. für das Folgende *Ehrlich*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 1911, Bd. 3, S. 1123.

(*Salmon* 1907, *Lassar* u. a.). Der experimentelle Nachweis der Wirksamkeit des Atoxyls gelang dann *Uhlenhut*[1] und seinen Mitarbeitern zunächst an einer anderen Spirochätenerkrankung, bei der Spirillose der Hühner. Bald darauf konnten sie auch Heilerfolge des Atoxyls bei experimenteller Syphilis feststellen. Doch scheint die specifisch-ätiotrope Wirkung des Atoxyls gegen die Syphiliserreger im Verhältnis zu seiner Giftigkeit nur gering zu sein; bei der Syphilis des Menschen sind nur große und durch ihre Giftigkeit gefährliche Gaben wirksam.

Salvarsan. Den viel stärkeren therapeutischen Effekt des Dioxydiamidoarsenobenzols (Salvarsan) bezieht *Ehrlich* auf den 3wertigen Arsenrest, dessen Bedeutung auch aus den Trypanosomenstudien hervorging, sowie auf die Einführung der Hydroxylgruppen in Parastellung in das Molekül, in dem die Amidogruppen in Orthostellung zu den Hydroxylen stehen.

Mit dieser Verbindung — wie auch mit anderen Arsenophenolverbindungen, welche die Hydroxylgruppen in Parastellung enthalten — konnte *Hata*[2] ausgesprochene Schutzwirkung und Heilwirkung bei zahlreichen Spirillosen erzielen. Das Dioxydiamidoarsenobenzol bringt die Recurrensspirillen im Blute rasch zum Verschwinden; es erweist sich bei Hühnerspirillose als sehr stark ätiotrop wirksam. In diesem Falle betrug in den Versuchen *Hatas* die curativ wirksame Dosis nur den 58. Teil der von den Versuchstieren noch ertragenen größten Gabe, beim Atoxyl dagegen nur die Hälfte. In Heilversuchen an Kaninchen gelang es, durch subcutane Injektionen von $^1/_7$—$^1/_{10}$ der ertragbaren Dosis experimentell übertragene Primäraffekte am Scrotum so zu beeinflussen, daß die Spirillen schon am nächsten Tage verschwanden (*Hata, Tomasczewski*[3]).

Das Verhältnis der ätiotropen Wirkungsstärke und der Giftigkeit des Dioxydiamidoarsenobenzols ist weit günstiger als bei allen anderen bisher geprüften organischen Arsenverbindungen, namentlich auch günstiger als beim Atoxyl. Damit stimmen auch die bisherigen Erfahrungen am Menschen überein. Insbesondere fehlt dem Salvarsan die Giftwirkung des Atoxyls auf das Auge (*Igersheimer*[4]). Auch im Tierexperimente ruft es nicht mehr die für das Atoxyl und ihm nahestehende Verbindungen charakteristischen Symptome hervor[4].

In luetisch infizierten Hornhäuten von Kaninchen konnte *Igersheimer*[4] nach Salvarsaninjektionen Arsen nachweisen, nicht aber im übrigen Bulbus oder in normalen Augen. Dieser Befund spricht dafür, daß die wirksame Arsenverbindung vornehmlich von syphilitischem Gewebe oder von den in ihm befindlichen Spirochäten und ihren Reaktionsprodukten gebunden wird, wie dies neuerdings von *Ullmann*[5] sehr wahrscheinlich gemacht worden ist.

Anwendung am Menschen. Das Dioxydiaminoarsenobenzol ist in Wasser unlöslich. Die Lösung des salzsauren Salzes, des Salvarsans, reagiert stark sauer, die Lösung in Natronlauge alkalisch. Bei der Neutralisation der sauren Lösung fällt das freie Dioxydiaminoarsenobenzol aus. Solche Suspensionen werden zur intramuskulären Injektion verwendet, die Lösung in Natronlauge zur intravenösen Injektion. Das an Stelle des Salvar-

---

[1] *Uhlenhut* u. *Manteufel*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 1908, Bd. 1; vgl. auch *Uhlenhut*, Med. Klinik 1911, Nr. 5, und Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 4.

[2] *Ehrlich* u. *Hata*, Die exp. Chemotherapie der Spirillosen, Berlin 1910.

[3] *Hata*, a. a. O.; *Tomasczewski*, Berliner klin. Woch. 1910, Nr. 33.

[4] *Igersheimer*, Münchner med. Woch. 1910, Nr. 51.

[5] *Ullmann*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 5.

sans derzeit viel angewandte Neosalvarsan ist das Kondensationsprodukt des Salvarsans mit formaldehydsulfoxylsaurem Natron CH_2 (OH) . O . SO . Na; es hat den Vorzug, neutrale Lösungen zu geben[1].

Die intravenöse Injektion wirkt am raschesten und intensivsten auf die Symptome der Frühstadien; bei der subcutanen Injektion bleibt das Mittel am längsten an Ort und Stelle liegen, bei der intramuskulären wird es etwas rascher resorbiert. In beiden Fällen erfolgt die Resorption ungeregelt aus einem Depot, von dem aus der Körper in mehr oder weniger regelmäßigem Nachschub versorgt wird. Dabei entstehen jedoch durch die Reizwirkung der Substanz bei ihrem langdauernden Kontakt mit dem Gewebe Infiltrate und Nekrosen. *Ehrlich* empfiehlt deshalb neuerdings ausschließlich den Weg der intravenösen Zuführung, als Dosis 0·4 *g* in alkalischer Lösung.

Die Desinfektion des Organismus scheint durch die einmalige oder mehrmals wiederholte intravenöse Injektion sicherer zu gelingen als bei der länger andauernden Resorption von einem subcutan oder intramuskulär angelegten Depot aus. Dies stimmt mit der Erfahrung im Tierexperimente überein, daß die Parasiten, die dem ersten Angriff widerstanden haben, eine Resistenz gegen das Heilmittel erlangen.

Nebenwirkungen.

Abgesehen von Temperatursteigerungen, die in zahlreichen Fällen im Anschluß an die Injektion eintreten und wahrscheinlich als ein durch akuten Zerfall von Krankheitsprodukten bedingtes „Zellzerfallfieber" zu deuten sind (*Luithlen* u. *Mucha*[2]), kommen auch Gehirnerscheinungen als Nebenwirkung des Salvarsans vor, von den leichtesten Formen bis zu jenen schwersten Allgemeinerscheinungen — Bewußtseinstrübung, Krämpfe, Pupillenstarre, Kollaps und Tod —, die auf akuter hämorrhagischer Encephalitis beruhen, da sich Ödem und Blutungen im Gehirn nachweisen lassen. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von *Luithlen*[3] sind diese schweren Erscheinungen als Folgen einer besonderen Überempfindlichkeit zu deuten, welche durch bestehende Gefäßschädigungen, besonders durch Veränderung der Capillaren bedingt wird. Dosen von Salvarsan, die sonst gut vertragen werden, wirken an Tieren tödlich, an denen vorher Gefäßschädigungen oder Nierenschädigungen gesetzt worden sind (*Luithlen*). Alle gefährlichen Nebenwirkungen des Salvarsans scheinen auf Schädigungen des Herzens oder der Gefäße zu beruhen (*Hoke* u. *Riehl*, *Alwens*[4] u. a.). Schwere Vergiftungen, die auch bisher bei der Anwendung des Mittels nur selten vorkamen, dürften sich daher vermeiden lassen, wenn man die schon von *Ehrlich* aufgestellte Kontraindikation bestehender Herz- und Gefäßerkrankungen beachtet[5].

---

[1] Über die Erfahrungen mit Neosalvarsan vgl. u. a. *Dreyfus*, Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 12.

[2] *Luithlen* u. *Mucha*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 23.

[3] *Luithlen*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13, und Therap. Monatsh., Januar 1914.

[4] Vgl. *Alwens*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 177. Daselbst Literatur; *Auer*, Journ. of exp. Med. 1911, Bd. 14, S. 248.

[5] Vgl. die kritische Zusammenstellung aller Nebenwirkungen des Salvarsans bei *Luithlen*, Therap. Monatsh., Januar 1914. Bestimmung der tödlichen Dosis am Kaninchen vgl. *Kochmann*, Münchner med. Wochenschr. 1910, S. 2621.

Die Ausscheidung des Salvarsans erfolgt nach intravenöser Zuführung ziemlich rasch; während Hühner nach intramuskulärer Injektion 30—40 Tage lang gegen Spirillose immun bleiben, erlischt die Schutzwirkung der intravenösen Injektion schon nach 3—4 Tagen (*Hata*). Nach subcutaner Einführung beginnt die Ausscheidung im Harn beim Menschen sehr rasch, dauert aber etwa 14 Tage lang an, nach intramuskulärer Injektion noch etwas länger (*Greven*[1]). An der Injektionsstelle bleibt Arsen sehr lange Zeit (wochenlang) nachweisbar[2].

Daß es sich bei der Behandlung der menschlichen Syphilis mit Salvarsan um ätiotrope Wirkung handelt, wird zunächst durch das rasche Verschwinden der Spirochäten nach der Injektion erwiesen. Weiterhin spricht auch die Entstehung specifischer Antikörper dafür, die aus der Heilwirkung des Blutserums mit Salvarsan behandelter Fälle gegen hereditäre Syphilis von Kindern zu erschließen ist (*Scholtz*[3] u. a.). Das Auftreten dieser Antikörper im Blute beruht nach *Ehrlich* auf dem Zugrundegehen der durch das ätiotrope Arzneimittel abgetöteten Parasiten. Ihr Zerfall löst im Organismus die zur Antikörperbildung führenden Reaktionen aus. Nach *Friedberger*[4] erfahren aber auch die Vorgänge der Antikörperbildung selbst durch Salvarsan eine bedeutende Steigerung.

Auch gegen eine Reihe anderer Spirochätenerkrankungen des Menschen hat sich das Salvarsan als ein wirksames ätiotropes Heilmittel bewährt, so namentlich gegen das Recurrensfieber (*Iversen*[5]).

Auf eine Abgrenzung der Salvarsantherapie gegenüber der Quecksilbertherapie der Lues einzugehen, ist hier nicht der Ort. Eine kombinierte oder alternierende Behandlung würde mit den Erfahrungen zu begründen sein, die man im Tierexperimente mit der Kombinationstherapie der Trypanosomen- und Spirochäteninfektion gemacht hat[6]. Es hat sich herausgestellt, daß die Kombination mehrerer ätiotroper Substanzen eine energischere Wirkung und einen sichereren Heilerfolg erzielt als dem arithmetischen Mittel der Wirkung der einzelnen Komponenten entspricht. Die alternierende Behandlung mit Arsen- und Quecksilberpräparaten kann sich darauf berufen, daß die gegen eine Gruppe ätiotroper Heilmittel erlangte Resistenz der Protozoenstämme sich nicht gleichzeitig auf andersartige Mittel erstreckt; somit ist Aussicht vorhanden, die gegen ein Mittel resistent gewordenen Erreger der Rezidive durch ein andersartiges zu vernichten.

Antimonverbindungen.

Entsprechend ihrer weitgehenden pharmakologischen Verwandtschaft mit den Arsenverbindungen besitzen auch die Antimonverbindungen ätiotrope Wirkungen gegenüber Trypanosomen und Spirillosen. Nur diejenigen Verbindungen sind wirksam, aus denen im Organismus Antimon in Ionenform entsteht (*Thomson* u. *Cushny*[7]).

---

[1] *Greven,* Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 40. Schicksal der Arsenobenzole im Organismus: *J. Danysz,* Ann. Inst. Pasteur 1917, Bd. 31, S. 114.

[2] *Schübel,* Dermatolog. Zeitschr. 1914, Bd. 21, S. 124.

[3] *Scholtz,* Deutsche med. Woch. 1910, Nr. 41.

[4] *Friedberger* u. *Masuda,* Therap. Monatsh. 1911, Mai.

[5] *Iversen,* in *Ehrlich-Hata,* Die exp. Therapie der Spirillosen. Berlin 1910.

[6] Vgl. darüber *Tsuzuki,* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten 1911, Bd. 68, S. 364.

[7] *Thomson* u. *Cushny,* Proceedings of the Royal Society 1910, Bd. 82, S. 249.

Wie die Giftigkeit des 3wertigen Antimons auch im Tierkörper die des 5wertigen bedeutend übertrifft (*Cloetta* u. *Brunner*, sowie *Kolle, Hartoch* etc.[1]), so sind auch nur die Verbindungen des 3wertigen Antimons gegen Trypanosomen wirksam. Mit dem wasserunlöslichen und deshalb für den höheren Organismus wenig giftigen Antimontrioxyd Sb_2O_3 gelingt es schon durch 1—2malige intramuskuläre oder intravenöse Zuführung feinverteilter Suspensionen mit Trypanosomen infizierte Tiere dauernd zu heilen (*Kolle*[1]).

Quecksilber gegen Lues.

Historisches. Seit langem gilt das Quecksilber als Specificum gegen die Sekundärsymptome der syphilitischen Infektion. Im Orient schon früher gebraucht, sind die Hg-Präparate, anfangs wohl von der äußerlichen Anwendung gegen luetische Geschwüre ausgehend, um das Jahr 1500 auch als wirksame interne Medikation zu allgemeiner Anerkennung gelangt. Man wandte das Quecksilber aber bis zum Eintritt schwerer Vergiftungssymptome (Salivation, Durchfälle) an, so daß die mit der Kur verbundenen Gefahren bald zu einer Reaktion gegen die Anwendung des Mittels führten, durch welche die Medizin des XVI. Jahrhunderts in die Lager der Merkurialisten und Antimerkurialisten gespalten wurde.

Erst als man gelernt hatte, das Quecksilber in rationeller Weise anzuwenden, verschwand allmählich die Gegnerschaft, die selbst noch im XIX. Jahrhundert einzelne Wortführer gefunden hat.

Ätiotrope Wirkung. Daß die Wirkung des Quecksilbers gegen die Krankheitsursache der Syphilis gerichtet ist, wird dadurch wahrscheinlich, daß die verschiedensten Symptome der Infektion in gleicher Weise beeinflußt werden, und daß nach der Hg-Behandlung latent syphilitischer Eltern gesunde Kinder zur Welt kommen können, während sie ohne vorherige Behandlung der hereditären Syphilis verfallen. Ob die Wirkung aber in strengem Sinne ätiotrop gegen die Spirochaete pallida gerichtet ist, wie etwa die Wirkung des Chinins gegen die Malariaplasmodien, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen. Auch eine indirekte Wirkung durch Anregung der Antikörperbildung erscheint denkbar[2]. Wahrscheinlicher aber ist eine direkte Wirkung gegen die Erreger, weil der Heilerfolg im allgemeinen desto sicherer ist, je vollständiger und je dauernder es gelingt, den Körper unter Vermeidung von Intoxikation mit Quecksilber zu sättigen. Diese Erkenntnis hat bekanntlich zur Einführung einer chronisch-intermittierenden oder permanenten Quecksilberbehandlung geführt, bei welcher die Infizierten einer mehrjährigen dauernden Quecksilberwirkung unterworfen werden (*Neißer*[3]).

Hg-Ausscheidung im Harn. Einen Maßstab für die Menge des im Organismus kreisenden Quecksilbers und für die Dauer seiner Einwirkung gibt die Ausscheidungskurve im Harn ab. Das nach der Resorption in Form der Quecksilberalbuminatkochsalzverbindung circulierende Gift wird zwar

---

[1] *Kolle, Hartoch, Rothermund* u. *Schürmann*, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie 1913, Bd. 19, S. 66.

[2] Vgl. *Finger*, Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1912, Bd. 113, S. 285.

[3] Vgl. *Neißer*, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1911, Heft 4.

zum größeren Teile in den Faeces und nur zum kleineren Teile im Harn ausgeschieden; der jeweils in der allgemeinen Circulation befindliche und die Nierengefäße passierende Anteil des Hg steht aber wohl in einem bestimmten Verhältnis zu der Ausscheidung im Harn. Je rascher das Quecksilber bei der betreffenden Applikationsart im Harn erscheint, desto intensiver und rascher setzen auch die Wirkungen ein, und je schneller die Quecksilberausscheidung im Harn aufhört, desto rascher geht die Wirkung auch wieder vorüber. Die Ausscheidung dauert immer monatelang an. Manchmal erfolgt auch unter Umständen wieder ein Nachschub, wenn der Harn bereits vorher Hg-frei geworden. Dies beweist die Aufspeicherung des Quecksilbers in verschiedenen Organen, die bei dauerndem Zurückbleiben der Ausscheidung hinter der Resorption zur Intoxikation führen muß.

als Maßstab der Hg-Wirkung.

Zulässiger Grad der Hg-Sättigung.

Es muß das Ziel einer energischen antiluetischen Hg-Behandlung sein, den Hg-Gehalt des Organismus längere Zeit hindurch auf einer solchen Höhe zu halten, daß er zwar den Schwellenwert einer toxischen Einwirkung nicht erreicht, aber doch von dieser Schwelle nicht allzu weit entfernt ist. Eine gleichmäßige Ausscheidung des Quecksilbers während der Periode der Zuführung und ein allmähliches Sinken der Ausscheidungskurve nach dem Aussetzen können als Anzeichen dafür dienen, daß man dem Ziele einer solchen Hg-Sättigung nahe ist. Eine vorübergehende bedeutende Ausscheidungsgröße — entweder unmittelbar nach der Zuführung oder gar im Verlaufe der Kur — deutet auf Vergiftungsgefahren durch zu rasche Resorption.

Ausscheidungskurven

Die Feststellung der Ausscheidungskurven ist deshalb für die Beurteilung der verschiedenen Applikationsarten des Quecksilbers von Wichtigkeit[1].

bei der Inunktionskur,

Bei der Inunktionskur läßt sich schon vom ersten Tage ab Quecksilber im Harn nachweisen, die Ausscheidung nimmt allmählich zu, bleibt aber wochenlang sehr gleichmäßig, um nach dem Aufhören der Kur (30—40 Tage lang je 3—5 *g* Unguentum cinereum) sehr langsam zu sinken. Die Aufnahme des Quecksilbers aus der grauen Salbe, einer 30%igen feinsten Verreibung metallischen Quecksilbers mit Fett, geschieht zum Teil durch allmähliche Auflösung des in die Ausführungsgänge der Hautdrüsen hineingepreßten Metalls in Form fettsaurer Quecksilberoxydsalze oder auch durch die Überführung in diese Verbindungen an der Luft unter dem Einfluß der Hautschmiere. Diese Umwandlung erfolgt sehr langsam, so daß lokale Reizerscheinungen meist ausbleiben. Zum Teil erfolgt die Aufnahme auch durch die Lungen, durch Einatmung des auf der Haut bei Körperwärme verdampfenden Metalls.

Metallisches Quecksilber verdampft auf der äußeren Haut in genügender Menge, um auch allein bei der Aufnahme durch die Lunge therapeutisch wirksam zu werden. Darauf beruht die Anwendung des Mercuramalgams (Mercuriol), eines grauen, aus Aluminium- und Magnesiumamalgam bestehenden Pulvers, das 30—40 Tage lang in Säckchen auf der Haut getragen, zu milden Quecksilberkuren geeignet ist. Der Typus der Quecksilberausscheidung ist im wesentlichen der gleiche wie nach einer milden Schmierkur.

bei der Aufnahme per os,

Zu Quecksilberkuren per os werden die Oxydulverbindungen des Quecksilbers verwendet: Hydrargyrum chloratum,

[1] Vgl. für das Folgende *Bürgi,* Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1906, Bd. 79.

Kalomel Hg_2Cl_2 (zu 0·03—0·05 *g* 3mal täglich, eventuell mit Opium) und das Hydrargyrum jodatum flavum (bei Erwachsenen in den gleichen Gaben wie Kalomel, insbesondere auch bei Kindern viel gebraucht, bei Säuglingen zu 0·01 *g* pro die). Obgleich die Oxydulverbindungen im Reagensglas wasserunlöslich sind, gelangen sie doch zur Resorption, aber der Quecksilbergehalt des Harns ist bei der internen Zuführung sehr erheblichen Schwankungen unterworfen und zeigt bei den einzelnen Individuen je nach den wechselnden Lösungsbedingungen im Darm ein schwankendes Verhalten. Durch die mitunter plötzlich gesteigerte Resorption erklärt sich die größere Intoxikationsgefahr bei innerlichen Hg-Kuren. Stomatitis und Durchfälle werden relativ oft beobachtet.

Zu den Injektionskuren verwendet man lösliche und unlösliche Quecksilberpräparate. Von den leicht löslichen wird Sublimat meist in täglichen kleinen Gaben von 0·01 *g* 20—40 Tage lang einverleibt. Die Ausscheidung durch den Harn beginnt sogleich und steigt bei täglicher Zuführung allmählich und gleichmäßig an, ähnlich wie bei der Inunktionskur. Nach dem Abbrechen der Behandlung sinkt die Harnausscheidung allmählich, die Ausscheidungskurve entspricht also einer allmählichen Sättigung. Doch verursachen die Injektionen in manchen Fällen Schmerzen und Infiltrate, auch wenn man durch Zusatz von Kochsalz das Ausfallen des Hg-Albuminats an der Injektionsstelle zu verhindern sucht. *bei Injektionskuren.*

Auch durch Anwendung organischer, in alkalischen Medien löslicher Quecksilbersalze, Quecksilberformamid, Glykokollquecksilber u. a., lassen sich diese lokalen Wirkungen nicht mit Sicherheit vermeiden[1].

Mit der intramuskulären Injektion fein verteilter unlöslicher Quecksilberpräparate, wie Kalomel, Hydrargyrum thymolo-aceticum, Hydrargyrum salicylicum u. a. (zu 0·05—0·1 *g* in Paraffin oder Olivenöl suspendiert), beabsichtigt man in längeren Zwischenpausen (einmal wöchentlich) ein Depot von Quecksilber herzustellen, aus dem die Resorption nur allmählich vor sich gehen kann. Tatsächlich zeigt jedoch die Ausscheidungskurve nach der Injektion des beliebten Hydrargyrum salicylicum nicht den Typus einer gleichmäßigen, allmählichen Hg-Sättigung des Organismus, sondern die maximale Ausscheidung fällt jedesmal auf den Tag der Injektion und sinkt sofort wieder ab, um mit jeder neuen Injektion höher anzusteigen. Dieser Ausscheidungstypus stimmt mit der Erfahrung überein, daß diese Behandlung zwar sehr wirksam, aber mitunter auch gefährlich ist. Durch unberechenbare Resorption aus den durch reaktive Entzündung veränderten Hg-Depots kann es zu plötzlicher Vergiftung kommen.

Die Ausscheidungskurve nach intravenöser Injektion von Sublimat geht plötzlich in die Höhe und fällt sogleich wieder ab. Es werden dadurch mehr als 50% der eingeführten Menge rasch wieder aus dem Körper ausgeschieden, und es befindet sich eine Zeitlang so viel Quecksilber in Circulation, daß, abgesehen von der Gefahr der Thrombenbildung bei der Injektion, auch die Gefahr der Intoxikation eine große sein muß.

---

[1] Über die Eigenschaften und Wirkungen aromatischer Quecksilberverb. vgl. die Untersuchungen von *Blumenthal* u. *Oppenheim*. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, 39 u. 57, 1911—1913.

Intoxikations-symptome.

Nach dem Gesagten genügt die Inunktionskur immer noch am besten den Forderungen einer gleichmäßigen Mercurialisierung. Sie ist aber weniger energisch als die Injektionskuren. Das Kalomel ist schon wegen seines sehr hohen Hg-Gehaltes besonders wirksam und findet im Organismus trotz seiner Wasserunlöslichkeit auffallend rasch die Bedingungen zu ausgiebiger Resorption, die nach jeder Injektion schubweise Quecksilber in den allgemeinen Säftestrom bringt. Die subcutane Zufuhr einer 10%igen oder 40%igen Kalomelölsuspension (wöchentlich einmal einige Teilstriche bis höchstens 1 cm^3 pro Injektion) entfaltet demnach die intensivste Quecksilberwirkung. Durch die Injektion von Oleum cinereum, einer 30—50%igen Verreibung von metallischem Quecksilber mit öligen Substanzen (wöchentlich einmal 7—10 Teilstriche einer Spritze), erreicht man eine Mercurialisierung von noch längerer Dauer und größerer Stetigkeit als durch Kalomel (*Zieler*[1]).

Von löslichen Quecksilbersalzen wird neuerdings das Asurol, das Doppelsalz des amino-oxyisobuttersauren Natriums und des Quecksilbersalicylats mit 40·2% Hg in 5%iger Lösung (1 cm^3 täglich) empfohlen. Es ist nicht eiweißfällend und verursacht deshalb keine schmerzhaften Infiltrate und wird rasch resorbiert (*Neißer*[2]).

Bei jeder Applikationsart können Intoxikationssymptome vorkommen. Sie beginnen mit Metallgeschmack, Stomatitis und Salivation (vgl. S. 579 u. 470), der man durch sorgfältige Reinhaltung der Mundhöhle vorzubeugen sucht. Auch Albuminurie und Nephritis kommen während der Quecksilberkuren vor. Die Nierenfunktion ist also sorgfältig zu beachten. Bei schweren Vergiftungen treten Durchfälle auf. In letalen Fällen endlich kommt es zu Herzlähmung, Sinken des Blutdruckes und Kollaps.

Antitoxine.

Experimentelle Erforschung der erworbenen Immunität.

Die experimentelle Therapie der Infektionen beginnt mit der Bearbeitung des Immunitätsproblems[3]. *Pasteur* ging bei der Erforschung der erworbenen Immunität von der Beobachtung aus, daß viele Infektionskrankheiten dasselbe Individuum nur einmal befallen, und daß dabei auch eine ganz leichte Erkrankung, z. B. an Typhus oder Cholera, den gleichen Schutz zu verleihen vermag wie eine schwere Affektion. In planmäßigen Laboratoriumsversuchen suchte er nach Methoden der Vorbehandlung, die gleich den Vorgängen bei leichter Erkrankung auch im Experimente den immunisatorischen

---

[1] *Zieler,* Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 46, und Archiv f. Dermat. u. Syphilis 1907, Bd. 88.

[2] *Neißer,* Therap. Monatsh. 1909, Heft 12.

[3] Wir beschränken uns in dieser Darstellung auf diejenigen Punkte der Immunitätslehre, welche zum Verständnis jetzt allgemein geübter Behandlungsmethoden erforderlich sind. Eine Immunitätslehre aber soll dieses Kapitel nicht sein. Vollständigere Zusammenstellungen finden sich, abgesehen von den Originalabhandlungen und von größeren Werken, im Kap. Infektion und Immunität in *Krehls* Pathol. Physiologie, 9. Aufl., Leipzig 1918; in *M. Jakoby,* Immunität und Disposition, Wiesbaden 1906; *Oppenheimer,* Toxine und Antitoxine, Jena 1904; *Th. Müller,* Infektion und Immunität, 5. Aufl., Jena 1917; *Dieudonné,* Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, 10. Aufl., Leipzig 1920.

Effekt ohne schwere Schädigung erreichen. Er strebte damit das gleiche Ziel an, zu welchem *Jenner* empirisch durch Verwertung der zufälligen Beobachtung gelangt war, daß die harmlosen Kuhpocken vor den gefährlichen menschlichen schützen.

Es gelang *Pasteur* zuerst 1880 bei der sog. Hühnercholera und bald darauf beim Milzbrand durch Einimpfung von künstlich in ihrer Virulenz abgeschwächten Bakterien Tiere gegen die vollvirulenten Krankheitserreger zu immunisieren. Von besonderer Bedeutung für die späteren Erfolge *Pasteurs* bei der Hundswutimpfung war dann die Entdeckung, daß auch die Passage von Tier zu Tier die Virulenz der Mikroben ändert. Bald erkannte man weiter, daß nicht bloß abgeschwächte Bakterien zur Immunisierung verwendet werden können, sondern auch ihre löslichen Stoffwechselprodukte. Dieser Nachweis gelang zuerst 1885/86 den amerikanischen Forschern *Salmon* und *Smiths* an einer Schweineseuche. Die Immunisierung gegen Diphtherie- und Tetanusbacillen mit Hilfe von Kulturfiltraten durch *Roux* und durch *Brieger* und *Kitasato* folgten nach. In anderen Fällen gelingt die Immunisierung durch die Stoffwechselprodukte der lebenden Bacillen nicht. Tötet man aber die Bacillen ab, so kann man mit den in ihren toten Leibern enthaltenen Substanzen, mit den sog. Endotoxinen, immunisieren. Dies zeigte zuerst *Pfeiffer* für den Cholerabacillus.

Für die weitere Bearbeitung der Immunitätsprobleme wurde die Erkenntnis von entscheidender Bedeutung, daß man durch die allmählich ansteigende Vorbehandlung mit Bakterienstoffen (Kulturfiltraten) nicht bloß gegen die lebenden Krankheitserreger immunisieren, sondern die Tiere auch gegen große Mengen der zur Vorbehandlung verwendeten Gifte selbst zu schützen vermag. Damit wurden diese Probleme erst einer quantitativen Untersuchung zugänglich.

Daß man aber auch mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern immunisieren kann, hatte schon *Chauveau* bald nach *Pasteur* (1881) festgestellt. Die natürlichen Schutzkräfte des Organismus behalten im Kampfe gegen die Bakterien das Übergewicht, wenn deren Zahl gering ist oder die Bedingungen für ihre Vermehrung ungünstige sind. Überwindet er die Infektion oder überwindet er die Intoxikation (durch Toxine), so wird er „immun", u. zw. durch die Bildung von Antitoxinen und anderen Schutzstoffen, d. h. durch die Betätigung seiner eigenen reaktiven Kräfte. Und weil er dabei von sich aus immun wird, bezeichnet man diese Form der Immunität als „aktive Immunität". Die bei der aktiven Immunisierung gebildeten specifischen Schutzstoffe kreisen, wie man seit der Entdeckung der Antitoxine durch *Behring* weiß, im Blute. Durch Einführung dieser fertig gebildeten Schutzstoffe in einen anderen Organismus entsteht die „passive Immunität". Passiv nennt man sie, weil sie ohne Zutun des Behandelten durch Einverleibung von Schutzstoffen, die von anderen Individuen waren gebildet worden, entsteht. Während bei der aktiven Immunisierung immer ein Latenzstadium vor dem Eintritt der Immunität besteht, so daß der Schutz gegen eine krankmachende Dosis erst am 5. bis 10. Tage der Behandlung eintritt[1],

Aktive Immunität.

Passive Immunität.

[1] Vgl. *v. Dungern*, „Die Antikörper". Jena 1903.

wird die passive Immunität sogleich mit dem schützenden Serum übertragen. Dagegen hält die aktive Immunität sehr lange Zeit an, da jene Reaktionen der Zellen, die zur Schutzstoffbildung führen, lange Zeit fortdauern und den Organismus befähigen, einen Verlust von Schutzstoffen zu ersetzen. Die passive Immunität hat eine viel kürzere Dauer, denn die von dem aktiv immunisierten Organismus herrührenden Stoffe sind für das passiv immunisierte Tier körperfremd und werden daher ausgeschieden oder verbrannt, ihr Verlust aber wird nicht ergänzt.

Abgesehen von der Schutzimpfung gegen Pocken sowie neuerdings auch gegen Typhus und Cholera, findet die aktive Immunisierung vor allem bei der Behandlung der Lyssa Anwendung.

Lyssabehandlung. Die Infektion mit Lyssa ist besonders durch ihre lange Inkubationszeit ausgezeichnet. *Pasteur* fand, daß die Inkubationszeit bedeutend verkürzt wird, wenn man die virulente Substanz (Centralnervensystem wutkranker Tiere) direkt in das Centralnervensystem der Versuchstiere impft, anstatt an einem anderen Orte des Organismus. Es hängt dies, wie wir heute wissen, mit der Verbreitungsart des Giftes zusammen. Dasselbe erreicht von der Impf-, resp. von der Bißstelle den Angriffspunkt seiner Wirkung, das Centralnervensystem, auf dem Wege der peripheren Nerven, und die Erkrankung setzt erst ein, wenn das Gift bis an die Centren gelangt ist. Diese Feststellungen von *Babes* und von *de Vestea* und *Zagari*[1] ließen es noch offen, ob es sich um eine Wanderung der Krankheitserreger oder der von ihnen produzierten Gifte im Nerven handelt. Seitdem aber durch *H. Meyer* und *Ransom* die Verbreitung des Tetanusgiftes und des Diphtheriegiftes längs der Nerven festgestellt ist, dürfen wir auch annehmen, daß die Abkürzung der Inkubationszeit bei direkter Impfung des Wutgiftes ins Centralnervensystem auf dem Ausfall einer Wanderungszeit des Virus beruht. Je virulenter das Infektionsmaterial ist, desto rascher erfolgt die Giftproduktion und desto kürzer wird auch die Inkubationszeit. Aber auch für das virulenteste Gift behält die Wanderungszeit eine gewisse Dauer (*Pasteur*), die mit der Länge der Nervenstrecke zusammenhängt und bei Kaninchen 7—8 und beim Meerschweinchen 5—6 Tage beträgt.

Durch geeignete Tierpassagen oder durch verschieden lange Trocknung des Infektionsmaterials erhielt *Pasteur* Serien von Giften verschiedener Inkubationszeit, sehr abgeschwächte und anderseits stärkere bis zu jenem vollvirulenten Gift (Virus fixe). Durch Vorbehandlung mit den schwächeren Giften werden die Versuchstiere endlich auch gegen das stärkste Gift immun. Bei dieser aktiven Immunität finden sich Schutzstoffe im Blute, da das Serum der immunen Tiere bei der Übertragung auf andere auch diese zu schützen vermag (*Babes* u. *Lepp*[2]). Bei der mangelnden Kenntnis der Erreger ist es nicht zu entscheiden, ob sich die entstandenen Schutzstoffe gegen die Gifte der Lyssaerreger oder gegen diese selbst wenden[3]. Die Erfolge der Lyssabehandlung nach *Pasteur* sind jetzt

[1] *de Vestea* u. *Zagari*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1889, Bd. 3.
[2] *Babes* u. *Lepp*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1889, Bd. 3.
[3] Vgl. darüber *Marx* in *Kolle-Wassermanns* Handbuch der Infektionskrankheiten, Bd. 4, S. 1264.

unbestritten. Obgleich die Behandlung immer erst nach erfolgter Infektion einsetzt, müssen die bei der aktiven Immunisierung gebildeten Schutzstoffe das an der Bißstelle produzierte Gift doch noch vor seiner Wanderung und Fixierung im Nervensystem erreichen und entgiften. Dies ist bei frühzeitiger Behandlung möglich, wahrscheinlich weil die Vermehrung der Erreger und die Giftproduktion an der Infektionsstelle sehr langsam erfolgt.

Auch die Tuberkulinbehandlung[1] dürfte auf aktiver Immunisierung beruhen. Die Tuberkuline[2] sind Endotoxine, die sich erst nach dem Tode der Bacillen aus ihnen extrahieren lassen. Die verschiedenen Präparate, die zur Verwendung kommen, enthalten wie das „Alttuberkulin" in Glycerin und Wasser lösliche Bestandteile abgetöteter Bacillenkulturen, oder sie bestehen wie das „Neutuberkulin" aus der Aufschwemmung einer feinsten Verreibung der getrockneten und pulverisierten Bacillenleiber selbst. Mit dem Neutuberkulin konnte *Koch* Versuchstiere gegen eine an sich tödliche Infektion mit Tuberkelbacillen immunisieren. *Tuberkulin.*

Die Einführung des Tuberkulins löst sowohl allgemeine Reaktionen des Organismus wie auch lokale an den tuberkulös erkrankten Geweben aus. Die verschiedene Intensität der durch das Tuberkulin an normalen Tieren und Menschen und an tuberkulösen ausgelösten Reaktion[3] begründet die große Bedeutung der Tuberkulinprobe in ihren verschiedenen Formen. Die tuberkulös erkrankten Gewebe zeigen zwar auch anderen Substanzen gegenüber (Cantharidin, Albumosen) eine ähnliche Überempfindlichkeit, doch bestehen hier quantitative Differenzen, welche die Tuberkulinreaktion als eine specifische erscheinen lassen[4]. Diese specifisch veränderte Reaktionsfähigkeit tuberkulöser Gewebe (Allergie) wurde von *v. Pirquet* u. *Schick*[5] auf die Gegenwart eines gegen Tuberkulin specifischen Antikörpers zurückgeführt.

Nach *Wolff-Eisner*[6] entsteht durch Zuführung des Tuberkulins ein Lysin, ähnlich wie andere Bakteriolysine nach der Vorbehandlung mit dem betreffenden Bakterieneiweiß. Dieses für Tuberkulose specifische Lysin verbindet sich einerseits mit dem Tuberkulin zu einer toxischen Substanz, einem Tuberkulinolysin, welches entzündliche Erscheinungen an dem tuberkulösen Herde hervorruft und bei einer nicht allzu weitgehenden Reaktion günstige Bedingungen für die Heilung schafft; anderseits wirkt dieses Lysin durch einen weiteren Abbau des Tuberkulins über das Tuberkulinolysin hinaus entgiftend. Auf empirischem Wege und auf Grund theoretischer Erwägungen ist man in neuerer Zeit zur Anwendung nur kleiner Gaben von Tu-

---

[1] Über die klinischen Fragen der Tuberkulinbehandlung vgl. *Sahli*, Die Tuberkulinbehandlung etc. Basel 1913.

[2] *R. Koch*, Deutsche med. Wochenschr. 1890 u. 1897.

[3] *R. Koch*, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 3.

[4] Vgl. Pharmakologie der Entzündungsvorgänge.

[5] *v. Pirquet* u. *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 45; vgl. Näheres bei *Moro*, Experim. und klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Wiesbaden 1910.

[6] *Wolff-Eisner*, Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 42.

berkulin gekommen, weil man von großen eine übermäßige Tuberkulinolysinbildung und von dieser Giftwirkungen zu erwarten hat[1].

Serumtherapie. Auf der Übertragung von Schutzstoffen, die sich bei der aktiven Immunisierung in dem einen Organismus (eines Tieres) gebildet haben, auf einen zweiten (den Menschen) beruht die Serumtherapie. Bevor wir die Grundlagen der Serumbehandlung und die Grenzen ihrer Wirksamkeit erörtern, ist es zunächst unumgänglich, auf unsere derzeitigen Vorstellungen über das Wesen der Toxine und Antitoxine und ihre gegenseitigen Beziehungen einzugehen.

Toxine. Der Begriff der Toxine ist entstanden, als man in pathogenen Mikroorganismen stark wirksame Substanzen fand, deren toxikologische Zusammengehörigkeit man erkannte. Zunächst fand man in den Filtraten von Bakterienkulturen lösliche Gifte, die die gleichen Symptome hervorriefen wie die Erreger selbst (*Roux* u. *Yersin, Brieger* u. *Fränkel*[2]). Später fand man in den Bakterienleibern selbst, weiterhin auch in gewissen Tiergiften und in einzelnen Pflanzensamen Substanzen des gleichen Wirkungscharakters. Man hielt sie anfänglich für echte Eiweißkörper, weil sie aus ihren eiweißreichen Fundstätten durch Eiweißfällungsmittel mit diesem ausfallen. Über ihre chemische Natur wissen wir aber nichts, da es noch nicht gelungen ist, Toxine in reinem Zustande darzustellen. Deshalb kann der Begriff der Toxine nur biologisch gefaßt werden.

Toxine sind Gifte, die im Organismus die Bildung ihrer specifischen Gegengifte (Antitoxine) hervorrufen[3]. Wir wissen von ihnen, daß sie schwer oder gar nicht diffundieren, also entweder selbst kolloidale Substanzen sind oder durch die Bindung an eiweißartige Stoffe den Charakter von Kolloiden erhalten. Sie sind meist gegen Erwärmung, gegen Licht und Luft sehr empfindlich und überhaupt labiler chemischer Natur. Möglicherweise haben sie eiweißartigen Charakter, denn sie teilen gerade ihre charakteristische Eigenschaft, im Organismus die Bildung von Substanzen anzuregen, die mit ihnen specifisch reagieren, auch mit ungiftigen Eiweißkörpern, sofern diese unverändert ins Blut gelangen. Wie die Eiweißkörper werden auch die Toxine von den Enzymen angegriffen, wodurch sich — abgesehen von der geringen Resorbierbarkeit einzelner — ihre relative Unschädlichkeit bei der Aufnahme per os erklärt.

Die nächsten Analogien bieten die Toxine mit den Fermenten, von deren chemischer Natur wir ebensowenig wissen. Auch diese rufen im Organismus die Bildung specifischer Antifermente hervor und charakterisieren sich wie die Toxine durch den Angriff auf ein specifisches Substrat. Wie die Fermente sind vielleicht auch die Toxine protoplasmaartig, d. h. sie besitzen noch Eigenschaften des „lebendigen“ Eiweißes.

Was wir von den Toxinen wissen, beschränkt sich somit auf ihre Giftwirkung und auf ihre Fähigkeit, im Organismus die speci-

[1] Vgl. darüber *Sahli*, l. c.

[2] *Roux* u. *Yersin*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1888, Bd. 2 u. 1889, Bd. 3; *Brieger* u. *Fränkel*, Berliner klin. Wochenschr. 1890.

[3] Der Ausdruck Toxine, den wir in diesem Sinne brauchen, hat mit Substanzen wie Digitoxin, Pikrotoxin u. s. w. nichts zu tun.

fische Antitoxinbildung anzuregen. Gifte dieser Art entstammen nun nicht bloß dem Stoffwechsel der Bakterien. Auch Tiergifte verhalten sich so, z. B. die Toxine des Krötengifts, der Spinnengifte, der Schlangengifte, die Gifte der Skorpionen, der Bienen und manche Fischgifte. Ferner kommen in einzelnen Pflanzen sog. Phytotoxine vor: das Ricin in den Ricinussamen, das Crotin in den Crotonsamen, das Abrin in den Jequiritybohnen von Abrus praecatorius.

Antitoxine. Die Entdeckung der Antitoxine verdankt die Heilkunde *Behring* und *Kitasato*[1]. Sie zeigten 1890, daß sich die Immunität von Versuchstieren, die gegen Tetanus und Diphtherie aktiv immunisiert waren, durch Injektion ihres Blutserums auf andere Tiere übertragen läßt. Bald darauf (1891) konnte *Ehrlich*[2] das gleiche Verhalten bei der Ricinvergiftung feststellen. Das Serum des blutspendenden Tieres enthält keine Spur von Gift, welches etwa auch in dem zweiten Tier „aktiv“ Immunität erzeugen könnte. Es muß demnach bei der aktiven Immunisierung entweder aus dem Gift oder aus den Körperzellen oder aus beiden zusammen ein neues Agens entstanden sein, das mit jenem Toxin specifisch reagiert, welches zur aktiven Immunisierung gedient hat.

Was wissen wir nun von diesen Antitoxinen? Über ihre chemische Natur ist nichts bekannt, doch handelt es sich höchstwahrscheinlich um kolloide Substanzen, u. zw. um solche von bedeutend größerem Molekulargewicht als das der Toxine, wie dies *Arrhenius* und *Madsen* aus dem Vergleiche der Diffusionsgeschwindigkeit von Toxinen und Antitoxinen schließen. Auch die Antitoxine sind chemisch labile Substanzen, doch sind sie im allgemeinen widerstandsfähiger als die Toxine. Viele Antitoxine vertragen noch die Erwärmung auf 60^0 und werden erst bei einer Temperatur bis 80^0 — je nach dem Salzgehalt — vernichtet. Gegen Säuren und Alkalien sind sie resistenter als die Toxine und unterliegen auch einer spontanen Zersetzung durch Luft und Licht nicht so leicht wie jene.

Demnach lassen sich auch die Antitoxine nur biologisch charakterisieren. Sie sind Reaktionsprodukte des Organismus, die bei der Giftwirkung der Toxine entstehen und mit dem auslösenden Toxin reagieren. Diese Reaktion hebt die Giftwirkung der Toxine auf. Von anderen Wirkungen der Antitoxine auf den Organismus wissen wir nichts.

Ihre Specifität. Zunächst ist die Specifität ihrer Schutzwirkung hervorzuheben. Das Blutserum eines gegen Diphtherie immunisierten Tieres vermag nur das Diphtherietoxin, nicht aber Tetanustoxin im Reagensglas unwirksam zu machen und schützt andere Versuchstiere nur vor der mehrfach letalen Dosis von Diphtherietoxin, nicht aber vor Tetanustoxin. Für die Deutung dieses Verhaltens war es zunächst denkbar, daß beide, sowohl Antitoxine als Toxine, auf die giftempfindlichen Körperzellen einwirkten, und daß die Antitoxine, wie dies z. B. noch von *Buchner* angenommen wurde, bei der vorhergehenden oder (im Mischungsversuch) bei der gleichzeitigen Injektion die Wirkung der Toxine durch einen physiologischen Antagonismus zu verhindern vermöchten.

---

[1] *Behring* u. *Kitasato*, Deutsche med. Wochenschr. 1890; Zeitschr. f. Hyg. 1890.
[2] *Ehrlich*, Deutsche med. Wochenschr. 1891.

Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin.

Wir wissen heute, daß die von *Ehrlich* und *Behring* vertretene Anschauung zutrifft, nach der das Antitoxin nicht die Körperzellen beeinflußt, sondern mit dem Toxin reagiert. Das Toxin wird dabei nicht etwa, wie man anfänglich glaubte, durch Antitoxin zerstört. Die Reaktion zwischen den beiden Substanzen besteht vielmehr in einer gegenseitigen Bindung, welche, wie die Versuche *Ehrlichs* mit Ricin und mit Diphtheriegift zuerst erwiesen haben, nach bestimmten Mengenverhältnissen erfolgt. Die Reaktion braucht eine gewisse Zeit und verläuft bei höherer Temperatur mit größerer Geschwindigkeit als bei niederer. Ob die Verbindung von Toxin und Antitoxin analog den Verbindungen zwischen schwachen Basen und schwachen Säuren als rein chemischer Vorgang aufzufassen ist, oder ob es sich bei der Toxin-Antitoxinbindung um nicht mehr reversible physikalisch-chemische Vorgänge handelt, darüber besteht derzeit noch eine lebhafte Diskussion.

Daß die Entgiftung der Toxine durch die Antitoxine in der Tat durch die Entstehung einer ungiftigen Verbindung beider erfolgt, ist dadurch erwiesen, daß es in einzelnen Fällen gelingt, das Gift aus der entstandenen Toxin-Antitoxinverbindung wieder abzutrennen. So konnten *Roux* und *Calmette*[1] das an und für sich unschädliche Gemisch von Schlangengift und Antitoxin wieder durch Kochhitze giftig machen, da das Antitoxin in diesem Falle leicht durch Kochen zerstört wird, während das Schlangengift hohe Temperatur besser erträgt. In anderer Weise ist es dann *Morgenroth*[2] gelungen, das Diphtheriegift durch Säureeinwirkung von seiner Bindung mit dem Antitoxin wieder abzutrennen. Durch Alkalibehandlung hat *Sachs*[3] diese Trennbarkeit für die Bindung von Schlangengift-Antitoxin nachgewiesen.

Entstehung der Antitoxine.

Die Entstehungsweise der Antitoxine ist noch völlig dunkel. Ihre Specifität ließ zunächst den Gedanken aufkommen, daß sie aus den Toxinen stammen[4], d. h. daß der Organismus befähigt sei, die Toxine in Antitoxine umzuwandeln, welche dann neu zugeführtes Gift unschädlich machen könnten. Dann wären jedoch quantitative Beziehungen zwischen der Menge des einverleibten Toxins und der daraus entstandenen Antikörper zu erwarten. Nun hat aber *Knorr*[5] gezeigt, daß der Organismus nach der Injektion einer gewissen Menge Tetanustoxin so viel Antitoxin produziert, daß die 100.000fache Menge des einverleibten Toxins dadurch neutralisiert werden könnte. Ferner haben *Roux* und *Vaillard*[6] durch wiederholte Aderlässe von gegen Tetanus immunisierten Pferden die gesamte ursprünglich in den Tieren enthaltene Blutmenge entfernen können, ohne daß die antitoxische Kraft des Blutserums dadurch wesentlich vermindert wurde. Auch von anderen dem Antitoxin verwandten Antikörpern wissen wir, daß sie, wie z. B. die diagnostisch wichtigen Agglutinine des Blutserums von Menschen, welche Typhus überstanden haben, monate- und jahrelang nachweisbar bleiben, obwohl das Schicksal

[1] *Roux* u. *Calmette*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1895, S. 225.
[2] *Morgenroth*, *Virchows* Arch. 1907, Bd. 190.
[3] *Sachs*, Deutsche med. Wochenschr. 1914.
[4] Vgl. *Buchner*, Münchner med. Wochenschr. 1893, S. 449.
[5] *Knorr*, Fortschritte der Medizin 1897, Bd. 15, und Habilitationsschrift. Marburg 1895.
[6] *Roux* u. *Vaillard*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1893.

der von außen fertig eingeführten Antikörper zeigt, daß sie durch Zerstörung oder Ausscheidung allmählich verschwinden. Bei der aktiven Immunisierung müssen sie demnach fortdauernd nachproduziert werden. Somit machen es das quantitative Mißverhältnis zwischen der Menge des entstehenden Antitoxins und des auslösenden Toxins und die Fortdauer der Antitoxinproduktion ohne weitere Zuführung von Toxin sehr wahrscheinlich, daß die Antitoxine Produkte des Zellstoffwechsels sind. Dafür spricht auch der Befund, daß der Organismus nach dem Abklingen aktiver Immunisierungsvorgänge, wenn die Antikörper bereits aus dem Blute verschwunden sind, auf specifische und unspecifische Reize mit erneuter Antitoxinbildung antwortet.

Die Antitoxine betrachtet man demnach als Produkte der — allerdings noch vollkommen unaufgeklärten — specifischen Reaktionsvorgänge, welche die Toxine in den Körperzellen auslösen. Sind diese Reaktionen einmal ausgelöst, so können sie den auslösenden Reiz lange Zeit überdauern; wie bei anderen Reizwirkungen braucht ein bestimmtes Verhältnis zwischen der eingeführten Menge des Toxins und den Produkten der ausgelösten Reaktion nicht zu bestehen.

Auch über die Stätten der Antitoxinbildung sind wir nur sehr unzureichend unterrichtet. Das Blut wird nur als der Ort ihrer Anhäufung, aber nicht als Stätte ihrer Bildung angesehen. Unter den Organen hat sich nur von dem lymphoiden Gewebe zeigen lassen, daß es im Beginn der aktiven Immunisation bereits Schutzstoffe enthält, noch bevor diese im Serum nachweisbar sind (*Pfeiffer* u. *Marx*, *Wassermann*, *Römer*[1]).

Antigen und Antikörper.

Der Vorgang der Antitoxinbildung ist nur ein spezieller Fall einer allgemein verbreiteten Reaktion auf die Einführung eiweißartiger Substanzen, welche unverändert in das Blut gelangen. Ganz allgemein bildet der Organismus nach ihrem Eindringen ins Blut Reaktionsprodukte, die mit den eingeführten Substanzen in specifischer Weise reagieren. So treten nach der parenteralen Einführung artfremder Eiweißkörper — gleichgiltig, ob sie toxisch wirken wie Bakterieneiweiße oder relativ ungiftig sind wie artfremdes Bluteiweiß, Milcheiweiß u. s. w. — Präcipitine im Blutserum auf, die in specifischer Reaktion mit den auslösenden Eiweißkörpern unlösliche Produkte geben. Nach der Injektion von Bakterien entstehen, wenn sie im Organismus zu grunde gehen, Bakteriolysine, nach der Injektion tierischer Zellen entstehen specifisch lösende Cytolysine oder die Fremdzellen verklebende Substanzen, Agglutinine. In diesen Fällen ist die Reaktion zwischen dem im Blute entstandenen Antikörper und den auslösenden Fremdstoffen, den Antigenen, direkt sichtbar. Andere Antikörper — wie man diese specifischen Reaktionsprodukte allgemein nennt —, z. B. die Antifermente, können im Serum nur dadurch erkannt werden, daß sie die Wirksamkeit der Antigene, ihre Fermentwirkung aufheben. In gleicher Weise ist die Gegenwart der Antitoxine nur daran erkennbar, daß das betreffende Serum die Toxinwirkung aufhebt[2].

Die Ehrlichsche „Seitenkettentheorie".

Über das Wesen der Antikörperbildung wissen wir nichts. Nach der von *Ehrlich* vertretenen und von den meisten Immunitätsforschern

[1] *Pfeiffer* u. *Marx*, Zeitschr. f. Hyg. 1898, Bd. 27, S. 272; *Wassermann*, Berliner klin. Wochenschr. 1898, S. 209; *Römer*, Arch. f. Ophthal. 1901, Bd. 52, S. 72.

[2] Außerdem ist der Nachweis von Antikörpern im Blut noch auf indirektem Wege möglich, u. zw. durch Complementbindung, durch Phagocytose und durch Reaktionen des lebenden Tierkörpers (Anaphylaxie).

angenommenen Auffassung sind die Antikörper in dem Protoplasma der sie produzierenden Zellen bereits als „Seitengruppen" präformiert: bestimmte Atomgruppen des Protoplasmas reagieren mit dem eingeführten Antigen, und die gleichen Atomgruppen werden nach der *Ehrlich*schen Theorie unter dem Einfluß der Reaktion in vermehrtem Maße neugebildet, um als lösliche Reaktionsprodukte ins Blut überzutreten und daselbst als Antikörper zu wirken. Solange sie im Verbande der Zellen sind, lenken die reaktionsfähigen Protoplasmagruppen die Antigene zu den Zellen, also auch die Toxine zum Angriffspunkte ihrer Giftwirkung hin; wenn sie sich dagegen als Antitoxine im Blute befinden, lenken sie die Toxine durch ihre Affinität von dem Angriffspunkte in den Zellen ab.

Für die weitere Entwicklung der Immunitätstheorien war das Verhalten von Umwandlungsprodukten wichtig, die sich leicht aus den Toxinen bilden, relativ ungiftig sind, aber dabei doch noch Antitoxin zu binden und im Organismus Antitoxinbildung auszulösen vermögen. *Ehrlich*[1] hat solche Umwandlungsprodukte (Toxoide) zuerst im Diphtheriegift gefunden. Nur bei frischen Diphtheriegiftlösungen fand er einen Parallelismus zwischen der Giftwirkung und dem Bindungsvermögen für Antitoxin. Bei der Aufbewahrung nimmt die Giftwirkung ab, die entstandenen Toxoide binden aber nach wie vor Antitoxin und rufen, in den Organismus eingeführt, Antitoxinbildung hervor. Um diese Tatsachen zu erklären, nimmt *Ehrlich* zweierlei Atomgruppen im Toxinmolekül an, eine bindende („haptophore") Gruppe, durch die sich das Toxin an das Zellprotoplasma verankert und mit der es das Antitoxin bindet, und eine „toxophore" Gruppe, mit deren Verlust das Toxinmolekül seine typische Giftwirkung verliert. Die toxophoren Gruppen fehlen den Toxoiden, während diese mittels ihrer haptophoren Gruppen noch in gleicher Weise an das Protoplasma der Zelle herantreten, die Antikörperbildung anregen und mit dem Antitoxin reagieren können wie das ganze ursprünglich giftige Toxinmolekül.

Dieser Parallelismus zwischen dem Bindungsvermögen für Antitoxin im Reagensglas und der Fähigkeit zur Antitoxinbildung hat *Ehrlich* zu der Hypothese geführt, daß es die gleichen Atomgruppen sind, die bei der Synthese des Toxins mit dem Antitoxin und bei seiner Bindung in den Zellen des Organismus in Reaktion treten. In der „festen" Bindung des Toxins an das Zellprotoplasma sieht die *Ehrlich*sche Theorie die Ursache der Antikörperbildung, während die typische Giftwirkung des Toxins damit nichts zu tun hat. So erklärt sie, daß die Antikörperproduktion auch durch „Toxoide" ausgelöst werden kann; durch Toxine kommt sie nur zu stande, wenn die Zellen durch die Giftwirkung nicht allzusehr geschädigt sind. Demgemäß können auch solche Zellen zur Antitoxinbildung beitragen, die der specifischen Giftwirkung des Toxins gar nicht unterliegen, sofern dieses nur in ihrem Protoplasma gebunden wird.

Nach der Seitenkettentheorie *Ehrlichs*[2] sind die Antikörper also jene Atomgruppen des Protoplasmas, die mit den Antigenen (Toxinen) in den Zellen reagieren, dann aber im Überschuß gebildet und ins Blut abgegeben werden. Warum aber bei der Antikörperbildung eine überschüssige Neubildung und Abstoßung von „Seitengruppen" stattfindet, darüber kann auch die *Ehrlich*sche Theorie nichts aussagen. *Ehrlich* setzt die Vorgänge bei der Schädigung des Protoplasmas durch Aufnahme von Fremdsubstanzen in Analogie mit morphologischen Vorgängen bei Gewebsdefekten, bei denen man nicht bloß einen Ersatz der zugrundegegangenen Zellen, sondern regelmäßig auch deren Überproduktion beobachtet.

[1] *Ehrlich,* Die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Bd. 24, S. 38, und Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums etc. Klin. Jahrb. 1897, Bd. 6, S. 299.

[2] Vgl. dazu außer *Ehrlich,* Gesammelte Abhandlungen zur Immunitätslehre. Berlin 1904; *Aschoff,* Die Seitenkettentheorie. Jena 1902.

Antitoxische Sera

Antitoxische Sera werden zur Behandlung der Diphtherie, des Tetanus, der Dysenterie, des Botulismus, sowie gegen Schlangengift verwendet. Praktisch kommt es bei ihrer Herstellung vor allem darauf an, durch eine geeignete Vorbehandlung der blutspendenden Tiere einen möglichst hohen Antitoxingehalt des Blutes zu erzielen. Daß sich in der Tat im Blute desto mehr Antitoxin ansammelt, je höher man die Tiere immunisiert, hat *Ehrlich*[1] durch den Mischungsversuch als Wertbestimmungsmethode für Antitoxine zuerst nachweisen können. Nach einem Latenzstadium steigt der Antitoxingehalt etwa vom fünften Tage ab; das Maximum wird bei Diphtherie nach 10 Tagen, bei Tetanus nach 17 Tagen erreicht. Dann pflegt die Kurve des Antitoxingehalts wieder zu sinken, um nach einigen Wochen wieder zu steigen und dann Konstanz zu erreichen.

Das mit dem Immunserum in einen zweiten Organismus eingeführte Antitoxin wird bei subcutaner Injektion langsam resorbiert, bleibt aber längere Zeit im Blute. *Knorr*[2] fand z. B. für das Tetanusantitoxin das Maximum des Gehaltes im Blute erst 24—48 Stunden nach der Einführung, dann sank der Gehalt allmählich, aber erst nach 3 Wochen war kein Antitoxin mehr im Blute nachweisbar.

Die passive Immunität hat demnach nie eine so lange Dauer wie die aktive; immerhin gewährt aber auch eine einmalige Injektion von Diphtherie- oder Tetanusserum einen mehrere Wochen lang andauernden Schutz. Dieses verhältnismäßig lange Verbleiben der Antitoxine im Blute spricht dafür, daß sie chemisch den normalen Eiweißkörpern des Blutes nahestehen oder mit Eiweiß verbunden im Blute circulieren (*Römer*[3]). Von den Ausscheidungen enthält die Milch Antitoxin (*Ehrlich*[4]); es werden also Schutzstoffe von der Amme auf den Säugling übertragen.

Grenzen ihrer Heilwirkung.

Die Antitoxine finden sich in allen Gewebsflüssigkeiten, wenn auch in geringerer Menge als im Blutserum. In die Zellen aber dringen sie wahrscheinlich nicht ein. Dies gilt wenigstens für eine Reihe der am besten untersuchten Antitoxine, z. B. für das Tetanusantitoxin, wahrscheinlich auch für das Diphtherieantitoxin[5]. Dieses Unvermögen der Antitoxine, die Toxine in den Zellen selbst aufzusuchen, bestimmt die Grenzen der Heilwirkung des Serums bei der Behandlung der schon ausgebrochenen Krankheit. Wahrscheinlich vermögen die Antitoxine die bereits bestehenden Schädigungen der giftempfindlichen Zellen überhaupt nicht zu heilen, sondern nur den weiteren Nachschub der Toxine abzufangen und dadurch eine weitere Steigerung der Gewebsschädigungen zu verhindern. Wie die Erfolge der Serumbehandlung unter diesen Bedingungen zu verstehen sind, soll an den Beispielen der Serumbehandlung des Tetanus und der Diphtherie näher erörtert werden.

---

[1] *Ehrlich,* Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 32.
[2] *Knorr,* Habilitationsschrift. Marburg 1895.
[3] *Römer,* Beitr. z. exp. Therapie 1905, Heft 9.
[4] *Ehrlich,* Zeitschr. f. Hyg. 1892, Bd. 12, S. 183.
[5] Dagegen scheint ein Antitoxin gegen Schlangengifte, das Antivenin, in die motorischen Nervenendapparate einzudringen, da es nach *Arthus,* Arch. intern. de Physiol. 1911, das daselbst bereits gebundene Toxin noch zu erreichen und zu entgiften vermag.

Tetanusvergiftung. Die Infektion mit den *Nicolaier*schen Tetanusbacillen verursacht die charakteristischen Symptome nicht durch die Ausbreitung der Erreger, sondern durch Verbreitung der in der Wunde produzierten löslichen Gifte. Die Erscheinungen nach der Intoxikation durch Einführung des Tetanusgiftes sind deshalb im Tierexperimente völlig die gleichen wie nach Einführung der Erreger selbst. Während die Ausbreitung der Krämpfe beim Menschen nicht so regelmäßig erfolgt wie im Tierexperimente, indem bestimmte Muskelgruppen vornehmlich befallen werden, gleichgiltig von welcher Stelle die Erreger eingedrungen sind, lassen sich im Tierexperimente drei Stadien unterscheiden: 1. der lokale Tetanus, eine tonische Starre der Muskulatur, die bei den meisten Tierarten an den der Injektionsstelle benachbarten Muskeln beginnt; 2. ein Stadium der Ausbreitung der Muskelcontractur von den zunächst befallenen Muskelgruppen auf ihre Nachbargebiete und endlich 3. ein Stadium allgemeiner reflektorisch auslösbarer Krämpfe, die im wesentlichen den Strychninkrämpfen gleichen. Die ersten Erscheinungen treten nach einer Inkubationszeit von 8 Stunden bis mehreren Tagen ein.

Lokaler Tetanus. Was demnach die Wirkung des Tetanusgiftes von der des Strychnins unterscheidet, ist die lange Inkubationszeit und das Auftreten tonischer Starre, ganz besonders der lokale Tetanus.

Die tonische Starre der betroffenen Muskeln ist die Folge einer vom Centralnervensystem ausgehenden Dauerverkürzung der Muskelfasern in einer Ruhelage: eine Tonussteigerung (*Fröhlich* u. *H. Mayer*[1]). Dieser dauernde Verkürzungszustand bleibt ohne Glykogenverbrauch und ohne elektrische Stromschwankungen bestehen. Die lokale Veränderung der Muskeln hat zunächst den Gedanken nahegelegt, daß es sich beim Tetanus um eine pathologisch gesteigerte Erregbarkeit peripherer Elemente handeln könne. Dagegen spricht aber, daß Curarisierung und Nervendurchschneidung die Krämpfe anfänglich mit Sicherheit coupieren. Der lokale Tetanus hat vielmehr durch die eigentümliche Verbreitungsart des Giftes seine Aufklärung gefunden (*H. Meyer* und *Ransom*[2]). Das Tetanusgift hat eine eigenartige Verwandtschaft zur Nervensubstanz und wird ausschließlich auf dem Wege der endoneuralen Lymphbahnen in den motorischen Nerven[3], nicht aber von der Blutbahn aus dem Centralnervensystem zugeführt. Durch diesen Nerventransport erklärt sich die eigentümliche Verbreitung der Krämpfe von Rückenmarksegment zu Rückenmarksegment.

Vom Magen aus wirkt das Tetanusgift nicht toxisch; es wird einerseits schwer resorbiert, vor allem aber durch die Verdauungssäfte, insbesondere durch die Wirkung der Galle mit dem Pankreassekret zusammen, rasch entgiftet (*Ransom, Carrière, Nencki, Sieber* und *Schumow-Simanowski*[4]). Nach intravenöser Injektion verschwindet das Gift schon nach wenigen Minuten aus dem Blute (*Decroly* und *Ronsse*[5]). Auch nach subcutaner Injektion wird es schnell resorbiert; Ratten, denen man das Toxin in den Schwanz injiziert hat, sind schon 2—3 Stunden danach

---

[1] *Fröhlich* u. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 55.
[2] *H. Meyer* u. *Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49.
[3] *Aschoff* u. *Robertson*, Med. Klin. 1915, Nr. 26, S. 715.
[4] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 117; *Carrière*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1899, Bd. 13, S. 435; *Nencki, Sieber* u. *Schumow-Simanowski*, Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. 23, S. 480.
[5] *Decroly* u. *Ronsse*, Arch. de Pharmacodyn. 1899, Bd. 6, S. 211.

durch Amputation des Schwanzes nicht mehr zu retten. Das Gift muß also von der Injektionsstelle rasch weggeführt werden, obwohl die Symptome nach der Aufnahme noch lange latent bleiben. In den peripheren Nerven der Injektionsstelle läßt sich das Toxin nachweisen: schon $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion in ein Bein findet man z. B. das Gift im Ischiadicus, aber nicht mehr in nachweisbarer Menge in den Muskeln und im Fettgewebe der Injektionsstelle (*H. Meyer* und *Ransom, Marie* und *Morax*[1]). Es wird also vom Nervengewebe elektiv aufgenommen. Die Aufnahme hängt von der Integrität des Achsencylinders ab; ein vorher durchschnittener Nerv ist erst viel später (nach 24 Stunden) gifthaltig; der degenerierte Nerv nimmt überhaupt kein Gift mehr auf. Daraus geht hervor, daß die Nervenfibrillen selbst und nicht die Lymphbahnen des Nerven das Gift dem Centralnervensystem zuleiten.

Wanderung des Tetanusgiftes längs der Nerven.

Das Tetanustoxin wird demnach durch seine große Affinität zum Nervengewebe zunächst von den intramuskulären Endigungen der motorischen Nerven an der Injektionsstelle, resp. an der Stätte der Giftproduktion gebunden. In den endoneuralen Lymphbahnen des peripheren Nerven wird es sodann zu dem zugehörigen Rückenmarksabschnitt fortgeleitet und gelangt von da an die benachbarten Abschnitte, zunächst an der Impfseite. Aufsteigend werden dann im Rückenmark immer weitere Teile ergriffen, bis im letzten Stadium allgemeine Muskelstarre und allgemein gesteigerte Reflexerregbarkeit eintreten.

Ein anderer Teil des Tetanustoxins gelangt in die allgemeinen Lymph- und Blutbahnen. Aber auch von hier aus dringt das Gift nicht direkt in das Rückenmark ein, sondern wird von den Endapparaten anderer motorischer Nerven aufgenommen und gelangt von diesen — also nur indirekt vom Blute aus — zu den Centren.

Die direkte Aufnahme in die regionären peripheren Nerven überwiegt weitaus. Demgemäß schützt die Durchschneidung des Nervenstammes, z. B. des Ischiadicus bei der Injektion in ein Bein, die Tiere vor sonst tödlichen Toxindosen. So konnte *Hans Meyer* auch den endgiltigen Beweis für die Wanderung des Toxins im Nerven dadurch erbringen, daß er durch vorherige Antitoxininjektion in den Nerven selbst dem Toxin den Hauptweg für die Aufnahme absperrte. Es wird dann bei seiner Wanderung durch das Antitoxin entgiftet, und sonst tödliche Gaben bleiben unwirksam.

Das Antitoxin gelangt nicht in das Nervengewebe.

Die Aufnahme des Tetanustoxins in das Nervengewebe bestimmt die Grenzen der Heilungsmöglichkeit durch Antitoxin. Das centrale Nervensystem und die peripheren Nerven nehmen nämlich das Antitoxin aus dem Blute nicht auf. Deshalb schützt selbst ein sehr hoher Antitoxingehalt des Blutes die Tiere nicht vor tödlicher Erkrankung, wenn man das Gift nicht wie gewöhnlich subcutan, sondern direkt in einen Nervenstamm injiziert. Daraus geht hervor, daß das Antitoxin auch nur jene Anteile des Tetanustoxins erreichen und entgiften kann, die am Orte der Injektion oder der Toxinproduktion noch unresorbiert geblieben, und jene anderen Anteile, die zwar schon in die Blutbahn übergegangen, aber noch nicht von den Nervenendigungen aufgenommen sind. Dadurch erklärt es sich, daß die „Schutzwirkung“ des subcutan oder auch intravenös injizierten Antitoxins eine sichere ist, seine „Heilwirkung“ aber sehr gering. Eine Heilung kann nur

Grenzen der Heilwirkung.

---

[1] *H. Meyer* u. *Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 369. *Marie* u. *Morax*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1902, Bd. 16, S. 818, und 1903, Bd. 17, S. 335.

erfolgen, wenn nicht vor der Antitoxininjektion schon eine tödliche Dosis vom Nervensystem aufgenommen ist. Deshalb bestimmt das Zeitintervall zwischen Toxin- und Antitoxineinführung den Erfolg. Die gleiche Antitoxinmenge, die bei gleichzeitiger intravenöser Injektion die Versuchstiere mit Sicherheit vor einer vielfach letalen Dosis schützt, versagt schon, wenn sie wenige Minuten nach dem Toxin einverleibt wird; nach einer Stunde ist schon die 40fache Antitoxinmenge nötig, nach 5 Stunden versagt sogar die 600fache Dosis (*Dönitz*[1]).

Von den endoneuralen Lymphwegen der sensiblen Nerven vermögen die Fremdsubstanzen nach den Versuchen von *Aschoff* und *Robertson* (a. a. O.) nicht in die Lymphräume des Rückenmarks vorzudringen. Von den motorischen Nervenbahnen aus gelangt das Tetanustoxin dagegen aus dem circumfibrillären Lymphstrom in die Lymphräume des zugehörigen Rückenmarkabschnittes und auf diesem Wege zu seinem Angriffspunkte zu den Vorderhornzellen. Dieser Weg seiner Wanderung läßt es nicht aussichtslos erscheinen, auch zu einer Zeit, in der das Gift schon sehr nahe an das Rückenmark herangekommen ist, dasselbe noch durch Antitoxininjektion in die Nervenstämme selbst oder in den das Rückenmark umspülenden Liquor zu erreichen. Dementsprechend ist durch intraneurale und inbesondere subdurale Serumzuführung in der Tat noch eine Heilwirkung zu erreichen, auch wenn sie vom Blute aus schon aussichtslos ist[2].

Ein Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Zuführungswege unter sonst gleichen Bedingungen[2] ergibt folgendes: Nach der Injektion 3fach letaler Toxingaben am Kaninchen versagte die intravenöse Injektion schon 6 Stunden nach der Giftzuführung. Auch mehrfache Injektionen wirken nicht besser, da der Nachschub an Gift aus der Applikationsstelle und dem Blute in die motorischen Nerven auch schon durch die erste Injektion aufgehoben wird. Intraneurale Seruminjektion in den zugehörigen Nervenstamm war bis zu 25—30 Stunden nach der Vergiftung mitunter wirksam, aber schon nach 20 Stunden von unsicherem Erfolg. Die subdurale Injektion rettete dagegen die Tiere mit Sicherheit bis zu 25 Stunden und erwies sich auch nach 30 Stunden noch oft wirksam. Versuche mit der 1—1½fachen Giftgabe erlauben eher eine Übertragung auf die Verhältnisse am Menschen, lassen sich aber auch schwerer beurteilen, weil der unbeeinflußte Verlauf weniger gesetzmäßig ist. Doch läßt sich aussagen, daß subdurale Serumeinführung noch 40—60 Stunden nach der Vergiftung und noch 24 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome die Tiere zu retten vermag, während die intravenöse Behandlung schon 24 Stunden nach der Vergiftung stets versagt.

Sichere prophylaktische Wirkung.

In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Ergebnissen haben auch die Erfahrungen am Menschen gezeigt, daß es nach dem Ausbruch der tetanischen Symptome selbst durch kolossale Dosen von Immunserum nicht sicher gelingt, die Krankheit aufzuhalten oder zu heilen. Die sichere prophylaktische Wirkung des Tetanusserums erklärt sich dagegen aus der Massenwirkung des Antitoxins im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten, durch die das Toxin von dem bedrohten Nervengewebe abgehalten wird.

Nach diesen Versuchen über die Aussichten der Toxinneutralisation durch nachträgliche Antitoxingaben hätte am Menschen einer ersten intravenösen Injektion, die den weiteren Nachschub an Gift aufhebt, möglichst bald eine intraneurale und insbesondere subdurale Serum-

[1] *Dönitz*, Deutsche med. Wochenschr. 1897, S. 428.
[2] *Gottlieb* u. *Freund*, Münchner med. Wochenschr. 1916, Nr. 21.

zuführung nachzufolgen. Da die Verbindungswege vom Liquor cerebrospinalis zu den adventitiellen und perivasculären Räumen des Rückenmarks nur spärlich sind und das Antitoxin allmählich auch ins Blut resorbiert wird, wäre die intralumbale Seruminjektion alle 24 Stunden zu wiederholen.

Inkubationszeit beim Tetanusgift.

Durch die Erkenntnis der Verbreitung des Tetanusgiftes in den Nerven hat auch die Dauer der Inkubationszeit ihre Erklärung gefunden. Sie hängt mit der Länge der Nervenstrecke zusammen, die das Gift zu durchwandern hat, um zu seinem Angriffspunkte zu gelangen. Bei großen Tieren dauert die Inkubationszeit deshalb weit länger als bei kleinen: beim Pferd z. B. 5 Tage, beim Hund $1^1/_2$—2 Tage, beim Meerschweinchen 13—18, und bei der Maus 8—12 Stunden. Der größte Teil der Inkubationszeit beruht also auf Wanderungszeit. Nach direktem Einbringen des Giftes in das Rückenmark beträgt sie nur noch wenige Stunden. Diese Zeit braucht offenbar die Reaktion des Giftes mit dem giftempfindlichen Substrate des Rückenmarks. Denn ähnlich wie die Fermentreaktionen verlaufen auch manche Toxinwirkungen langsam. Auch brauchen sie eine gewisse Temperatur. Fledermäuse zeigen, solange sie schlafen, in der Kälte eine sehr große Resistenz gegen Tetanusgift (*Meyer* und *Halsey*[1]). Bei Kaltblütern tritt die Giftwirkung des Tetanusgifts unter gewöhnlichen Umständen gar nicht ein; wie beim Warmblüter läßt sie sich aber nach einer bestimmten Latenzzeit beobachten, wenn man die Tiere bei 32° hält (*Courmont* und *Doyon*[2]). Daß das Gift auch bei gewöhnlicher Temperatur ins Centralnervensystem gelangt und der höheren Temperatur nur bedarf, um daselbst wirksam zu werden, geht aus Versuchen *Morgenroths*[3] hervor, nach denen Frösche, die in der Kälte nicht erkrankten, auch lange Zeit nach der Giftinjektion in die Wärme gebracht, alsbald in Tetanus verfielen.

Diphtherievergiftung.

Bei der Diphtherie liegen im allgemeinen ähnliche Verhältnisse vor, zum Teil jedoch bieten die vielseitigen Wirkungen des Diphtheriegiftes für die Gegenwirkung des Antitoxins günstigere Bedingungen. Vom Magen aus ist auch das Diphtheriegift unwirksam. Nach der Aufnahme ins Blut entspricht seine Wirkung der Allgemeinwirkung der Bacillen, doch handelt es sich dabei wahrscheinlich nicht um ein Gift, sondern um ein Gemisch verschiedener Diphtheriegifte. Ihr Angriffspunkt richtet sich erstlich gegen die Gewebe, mit denen sie in Kontakt kommen: auf Schleimhäuten entsteht eine diphtheritische Entzündung mit Pseudomembranbildung. Bei seiner Verbreitung im Organismus wirkt das Diphtheriegift auf die verschiedensten Gewebe ein, wie dies der toxische Eiweißzerfall, Veränderungen des Stoffwechsels und charakteristische Sektionsbefunde an verschiedenen Organen, insbesondere auch Hämorrhagien und Hyperämie in den Nebennieren, beweisen. Das Leben bedroht das Diphtheriegift durch seine Wirkung auf das Nervensystem als ein typisch lähmendes Gift für alle Centren desselben. Endlich finden sich nach Vergiftungen leichteren Grades auch bei Tieren Spätlähmungen in dem Gebiete der der Injektion benachbarten Nerven, die ihrem Wesen nach den postdiphtherischen Lähmungen beim Menschen entsprechen.

Aufnahme des Diphtheriegifts in das Nervensystem.

Das Diphtheriegift verschwindet sehr rasch aus dem Blute. Nach intravenöser Injektion zeigt das Blut nur innerhalb der ersten 4—7 Minuten noch toxische Eigenschaften, wenn man es aus der Ader des vergifteten Tieres in die Vene eines zweiten einführt. Dennoch wird die Vergiftung selbst nach mehrfach letalen Gaben erst nach vielen Stunden manifest. Die Versuchstiere sind dann nicht mehr im stande, ihre normale Körperlage zu bewahren, sie werden gelähmt. Nach vorübergehender Steigerung erfolgt ein fortschreitendes Sinken der Körper-

[1] *Meyer* u. *Halsey*, *Jaffés* Festschrift. Braunschweig 1901.
[2] *Courmont* u. *Doyon*, Le Tétanus. Paris 1895.
[3] *Morgenroth*, Arch. intern. de Pharmacodynamie 1900, Bd. 7.

wärme, die Reflexe erlöschen, und durch Versagen aller Funktionen des Centralnervensystems tritt der Tod durch Atmungslähmung oft nach schwachen Krämpfen ein. Während der Vergiftung sinkt der Blutdruck treppenförmig ab, das Herz, das im Beginn der Blutdrucksenkung noch kräftig arbeitet, schlägt schwächer und schwächer, und nach einiger Zeit tritt der Herztod ein, auch wenn künstlich geatmet wird. Über den Angriffspunkt dieser Kreislaufwirkung (vgl. S. 352) hat sich ergeben, daß anfänglich mehr die Vasomotorenlähmung hervortritt, daß sich aber in den Endstadien auch eine direkte Giftwirkung auf das Herz hinzugesellt.

Daß das Diphtheriegift ähnlich wie das Tetanusgift auf dem Nervenwege zu den Centren gelangen kann, ist durch *Hans Meyer* und *Ransom*[1] erwiesen. Bei direkter Injektion in den Nerven bewirkt es rascher und in kleineren Dosen eine Lähmung der zugehörigen Centren. Auch wenn man die Wunde um die Injektionsstelle in den Nerven mit Antitoxin ausspült oder vor der intraneuralen Giftinjektion intravenös große Antitoxinmengen gibt, tritt die lokale Lähmung dennoch ein. Das Diphtherieantitoxin scheint also so wenig wie das Tetanusantitoxin das einmal in die Nerven aufgenommene Gift erreichen zu können. Wenn das Antitoxin überhaupt in das Nervensystem einzudringen vermag, so kann es das daselbst gebundene Toxin jedenfalls nur unschädlich machen, wenn es ihm möglichst bald nachfolgt. Schon 2 Stunden nach der Toxininjektion sind, um den Heilerfolg zu erreichen, 10fach höhere Antitoxingaben notwendig wie innerhalb der ersten Stunde (*Berghaus, Marx*[2]).

Schutzwirkung des Diphtherieserums.

Danach wäre die Wirkung des Diphtherieserums nur als eine Schutzwirkung vor dem Nachschub neuen Giftes aus seinen Produktionsstätten, nicht aber als eigentliche Heilwirkung aufzufassen. Damit steht die Erfahrung in Übereinstimmung, daß bereits manifeste schwere Allgemeinerscheinungen von seiten der Centren (Kollaps nach sehr virulenten Infektionen) durch Serumbehandlung nicht immer rückgängig werden. Der oft erstaunliche Umschwung der Allgemeinerscheinungen, der bei minder schweren Infektionen und insbesondere bei frühzeitiger Serumbehandlung die Regel bildet, kann dagegen dadurch erklärt werden, daß neues Gift nicht mehr an das Nervensystem herantreten kann, das bereits gebundene aber noch überwunden wird.

Neuere Experimente von *Fritz Meyer*[3] zeigen jedoch, daß es durch intravenöse Injektion sehr großer Serumdosen selbst 6—8 Stunden nach subcutaner Toxineinführung noch gelingt, Heilung herbeizuführen. Danach ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Massenwirkung des Antitoxins doch auch bereits gebundenes Toxin dem Nervensystem zu entreißen vermag. Dagegen spricht aber die Erfahrung der meisten Beobachter, daß die postdiphtherischen Lähmungen durch Serumbehandlung nicht beeinflußt werden. Doch sind neuerdings besonders hohe Serumgaben gegen Diphtherielähmung empfohlen worden[4].

Toxinneutralisation im Gewebe.

Sichergestellt ist demnach der Schutz des Nervensystems vor weiterer Giftaufnahme. Neue, umfangreiche Versuchsreihen von *Kolle* und *Schloßberger*[5] beweisen aber auch mit voller Schärfe die Heilwirkung ausreichender Antitoxingaben nach der Infektion mit lebenden Diphtheriebacillen. Innerhalb eines Zeitraumes, bevor eine tödliche

---

[1] *Meyer* u. *Ransom*, Arch. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15.
[2] *Marx*, Zeitschr. f. Hyg. 1901, Bd. 38; *Berghaus*, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 48, S. 450 und Bd. 49, S. 281.
[3] *Fritz Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
[4] *Comby*, Arch. de méd. des enfants 1904 und 1906.
[5] *Kolle* u. *Schloßberger*, Med. Klin. 1919, Nr. 1, 4, 23 u. 24.

Giftmenge im Nervensystem verankert ist, sind die infizierten Tiere mit Sicherheit zu retten. Je größer das Zeitintervall seit der Infektion, um so größere Antitoxinmengen müssen angewandt werden; endlich gelingt es auch durch die größten Gaben nicht mehr, die Tiere zu erhalten. Auch beim Menschen kommt alles auf eine möglichst frühzeitige Anwendung des Heilserums an. Durch intravenöse Zuführung würde die angewandte Dosis sogleich wirksam werden; nach subcutaner Injektion erfolgt die Resorption des Antitoxins dagegen nur sehr langsam[1]. Da die intravenöse Einverleibung stärkere Nebenwirkungen hervorzurufen scheint[2], so ist es vielleicht von praktischer Bedeutung, daß das Diphtherieantitoxin auch bei intramuskulärer Injektion bedeutend rascher aufgenommen wird als bei subcutaner (*Morgenroth*[3]).

Neben dem Schutze des Nervensystems vor weiterer Giftzufuhr kommt für die Erklärung der Heilerfolge des Diphtherieserums auch die lokale Toxinneutralisation im Gewebe der Bacillenwucherung in Betracht. Die Diphtherieerreger rufen die lokalen Symptome (Pseudomembranbildung) mit Hilfe ihrer Toxine hervor, die das umgebende Gewebe schädigen und durch diese Schädigung wohl auch einen günstigen Nährboden für die Vermehrung der Bacillen schaffen. Wenn das Antitoxin die Toxine in der Gewebsflüssigkeit neutralisiert, so beraubt es die Erreger dieser Waffen. Dadurch ist der günstige Einfluß auf den lokalen Prozeß zu erklären, der nach den meisten Beobachtern im Anschluß an die Seruminjektion rasch zum Stillstand kommt, resp. mit Hilfe der natürlichen Heilungsvorgänge sich zurückbildet. Der Stillstand in der Vermehrung der Bacillen und ihrer Giftproduktion wird dann sekundär — ähnlich wie bei der Ätzbehandlung der Diphtherie nach *Löffler* — auch für den Rückgang der Erscheinungen am Nervensystem, des Fiebers u. s. w. von Bedeutung sein.

Dosierung.

Die Dosierung des Diphtherieserums sowie anderer Heilsera (Tetanusserum, Dysenterieserum) erfolgt nach Immunitätseinheiten. Als Einheit bezeichnet man diejenige Menge des betreffenden durch die Immunisierung von Pferden gewonnenen Serums, die beim Mischungsversuch in vitro, der jetzt fast allgemein angenommenen Methode der Wertbestimmung nach *Ehrlich*, eine bestimmte Menge eines „Standard-Toxins" für Meerschweinchen entgiftet. Das durch Phenol- oder Kresolzusatz konservierte Serum muß nach dem D. A. 1911 mindestens 350 I. E. in 1 cm^3 enthalten. Hochwertige Sera enthalten über 500 I. E. im cm^3. Die staatliche Prüfung bezieht sich auf den Antitoxingehalt, auf Keimfreiheit etc. Man pflegt 1000—6000 I. E. zu injizieren, in schweren Fällen auch mehr. Zur prophylaktischen Anwendung genügen 500 I. E. Auch ein Trockenantitoxin ist im Handel, das ohne antiseptischen Zusatz ist und mindestens 5000 I. E. in 1 *g* enthalten muß. Die Nebenwirkungen bei der Anwendung specifischer Heilsera, die sog. Serumkrankheit, entstehen nicht durch die Zuführung der specifischen Antikörper, sondern durch Überempfindlichkeit gegen das mitinjizierte artfremde Bluteiweiß (vgl. Anaphylaxie, S. 647).

Bakteriolysine.

Wenn man zur immunisierenden Vorbehandlung nicht bloß die löslichen Stoffwechselprodukte von Bakterien verwendet, sondern auch die abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien selbst, so gewinnen die Immunsera noch dazu Wirkungen, die specifisch gegen die zur Vorbehandlung benutzten Bakterien gerichtet sind. Man kann auf diesem Wege sog. bakteriolytische Sera erhalten, wie dies Untersuchungen von *Pfeiffer*[4] über den Choleravibrio erwiesen haben.

---

[1] *Morgenroth*, Therap. Monatsh. 1909, Januar.
[2] *Tachau*, Therap. d. Gegenw. 1910, August.
[3] *Morgenroth*, Therap. Monatsh. 1909, Januar.
[4] *Pfeiffer*, Deutsche med. Wochenschr. 1894, und Zeitschr. f. Hyg. 1894.

Nach einer tödlichen Menge der *Koch*schen Vibrionen gehen Meerschweinchen unter Symptomen zu grunde, die mit dem Stadium algidum der Cholera viele Analogie haben. In der Peritonealhöhle der Tiere findet man äußerst bewegliche Vibrionen. Hat man dem Versuchstier jedoch vorher ein durch Vorbehandlung eines anderen Tieres mit nicht tödlichen Dosen gewonnenes Immunserum in richtig bemessener Dosis injiziert, so bleibt es am Leben, und die Peritonealflüssigkeit enthält Vibrionen, die geschrumpft, in ihrer Gestalt und in ihrem Tinktionsvermögen verändert sind, ja man kann direkt verfolgen, „wie ihre Substanz sich in der Exsudatflüssigkeit auflöst".

Im Reagensglas ließen sich die Bedingungen dieses Phänomens näher aufklären (*Metschnikoff*[1]). Die Bakteriolyse erfolgt im Reagensglas aber nur dann, wenn man ganz frisch gewonnenes Immunserum auf die Bakterien einwirken läßt. Durch längeres Stehen oder durch Erhitzen auf 60° verliert es seine Wirksamkeit, gewinnt sie aber wieder durch Zusatz von frischem Blutserum normaler Tiere. Daraus geht hervor, daß die Bakteriolyse durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen entsteht, von denen die eine auch in dem normalen Blutserum nicht immunisierter Tiere enthalten, aber sehr unbeständig ist. Dagegen ist die specifische Komponente des Bakteriolysins, die nur im Serum immunisierter Tiere enthalten ist, haltbarer und gegen Erwärmung widerstandsfähiger.

Bactericide Sera. Antibakterielle Sera, die entweder durch direkte Bactericidie oder durch Phagocytosesteigerung wirken, sind das Antistreptokokkenserum, Meningokokkenserum, Antipneumokokkenserum, das Typhus- und Choleraserum, Gasbrandserum u. a. m. Ihre Anwendung befindet sich noch im Versuchsstadium.

Hämolyse. Das Studium der Bakteriolyse hat zur Aufklärung eines anderen, biologisch wichtigen Phänomens, der Hämolyse, geführt. Wie der Organismus auf geeignete Vorbehandlung mit den Antigenen der Bakterienleiber durch Produktion von lösenden Antikörpern, „Bakteriolysinen" reagiert, so erhält das Serum durch Vorbehandlung mit anderen artfremden Blutzellen auch die Fähigkeit, diese anzugreifen und zu lösen. So bilden sich nach der Vorbehandlung mit artfremden roten Blutkörperchen die Hämolysine. Injiziert man z. B. Meerschweinchen Kaninchenblut, so gewinnt das Serum der Versuchstiere, welches die Blutkörperchen des Kaninchens sonst nicht aufzulösen vermag, hämolytische Fähigkeiten für Kaninchenblut. Durch Erwärmung auf 55—60° wird das hämolytische Serum unwirksam, kann aber durch geringe Mengen frischen normalen Kaninchen- oder Meerschweinchenserums wieder aktiviert werden. Wie *Bordet*[2] zuerst erkannte, beruht also auch die Hämolyse auf dem Zusammenwirken eines thermolabilen normalen Blutbestandteils mit einem thermostabilen Antikörper, der durch Vorbehandlung mit der betreffenden Blutart entstanden ist. Zahlreiche Tierarten enthalten in ihrem Serum bereits normalerweise derartige Hämolysine für einzelne fremde Blutarten, so daß sie deren Blutkörperchen auch ohne Vorbehandlung auflösen. Bei der paroxysmalen Hämoglobinurie des Menschen findet sich gleichfalls ein komplexes Hämolysin im Plasma, das nach der Einwirkung von Kälte die eigenen Blutkörperchen angreift[3].

[1] *Metschnikoff*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1895.
[2] *Bordet*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1895.
[3] *Donath* u. *Landsteiner*, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 52, S. 1.

Die Hämolyse, d. h. der Austritt des Blutfarbstoffs kommt bei dieser Reaktion dadurch zu stande, daß das Hämolysin das zugehörige Antigen aus dem Gerüste der roten Blutkörperchen an sich reißt und dadurch das Gefüge dieser Zellen zerstört. Selbstverständlich kann die gleiche Erscheinung auch die Folge ganz andersartiger Giftwirkungen sein, sofern sie sich nur gegen integrierende Bestandteile des Zellgerüstes richten. Dahin gehört die Hämolyse durch Substanzen, welche die Lipoide aus dem Zellgerüste der Blutkörperchen lösen, wie z. B. das Saponin, oder die Hämolyse durch Chloroform, Äther u. s. w.; dahin gehört ferner die Hämolyse durch hypotonische Salzlösungen, welche den Zerfall des Zelleibs durch Quellung verursachen u. s. w.

Die thermolabile Substanz im Serum, deren Wirkung zur Hämolyse erforderlich ist, stammt wahrscheinlich aus den weißen Blutkörperchen und wird von diesen entweder secerniert oder erst nach ihrem Zerfall freigemacht. Wie das Zusammenwirken der beiden Komponenten bei der Bakteriolyse und bei der Hämolyse zu denken ist, darüber besteht noch keine Einhelligkeit. Nach *Bordet* wirken beide Substanzen direkt auf die Zellen ein; erst wenn die specifische, bei der Immunisierung entstandene Substanz — substance sensibilatrice — nach Art einer Farbbeize auf die Zellen eingewirkt hat, kann die im normalen Serum enthaltene Substanz (Cytase) die Lösung der Zellen herbeiführen. *Ehrlich*[1] konnte dagegen zeigen, daß man den stabileren specifischen Anteil des Hämolysins mittels Blutkörperchen der betreffenden Tierart dem Serum entziehen, d. h. ihn an die Blutkörperchen binden kann, nicht aber die andere thermolabile Komponente, die von ihm als Complement, von anderen als Alexin bezeichnet wird. *Ehrlich* nimmt deshalb an, daß die durch Immunisierung entstandene Substanz (von *Pfeiffer* als Immunkörper bezeichnet) zwar von den Blutkörperchen gebunden wird, aber für sich noch nicht lösend wirkt. Erst wenn sie mit dem Complement zusammengetreten ist, bildet sich aus der Vereinigung ein Komplex, der nach seiner Bindung an das Blutkörperchen dieses löst. Da der Immunkörper nach dieser Auffassung einerseits mit der Zelle und anderseits mit dem Complement reagiert, nennt ihn *Ehrlich* Amboceptor (Zwischenkörper).

Neuerdings neigt man vielfach der Auffassung zu, daß die Complementwirkung mit den Globulinen des Serums in Beziehung steht. Jedenfalls werden die Globuline an die antikörperbeladenen Zellen adsorbiert und vermitteln dadurch die Einwirkung des eigentlichen, noch unbekannten hämolytischen Agens[2].

Meist zeigen die antibakteriellen Immunsera noch eine zweite, *Agglutinine.* im allgemeinen specifische Einwirkung auf die entsprechenden Bakterien, indem sie dieselben agglutinieren. Diese von *Gruber* und *Durham*[3] entdeckten Agglutinine haben eine große praktische Bedeutung insbesondere für die Typhusdiagnose erlangt (*Widal*sche Reaktion).

Eine weitere Eigenschaft vieler antibakterieller Immunsera ist *Präcipitine.* eine Fällungsreaktion, welche sie mit Bestandteilen der abgestorbenen Bakterienleiber der zur Vorbehandlung benutzten Art geben (*Kraus*[4]). Die dabei wirksamen Substanzen der Immunsera bezeichnet man als Präcipitine. Solche Präcipitine entstehen immer, wenn artfremdes Eiweiß in das Blut gelangt. So auch gegenüber Bluteiweiß, Milcheiweiß u. s. w. Da das durch Vorbehandlung entstandene Serum immer den stärksten Niederschlag, resp. den Niederschlag in höchster Ver-

[1] *Ehrlich,* Gesammelte Abhandlungen zur Immunitätsforschung. Berlin 1904, und *Sachs,* Die Hämolysine. Wiesbaden 1902.

[2] Vgl. *Sachs,* Zeitschr. f. Kolloidforschung 1919.

[3] *Gruber* u. *Durham,* Münchner med. Wochenschr. 1896.

[4] *Kraus,* Wiener klin. Wochenschr. 1897.

dünnung nur mit der zur Vorbehandlung benutzten Eiweißsubstanz, dem Präcipitinogen, gibt und desto schwächer reagiert, je entfernter die geprüfte Eiweißsubstanz mit dem Präcipitinogen verwandt ist, so hat diese biologische Reaktion als das feinste Hilfsmittel zur Unterscheidung der Eiweißarten, z. B. zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut, große Bedeutung erlangt.

Cytotoxine. Nicht nur gegen Blutzellen und Bakterienzellen, sondern gegen alle möglichen Zellarten vermag man wirksame Sera herzustellen. So gewann z. B. *Landsteiner*[1] durch Vorbehandlung mit Spermatozoen ein Serum, welches ihre Bewegungen lähmt, *v. Dungern*[2] durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel ein Serum, das sich gegen diese Zellart richtet. Auch diese Cytotoxine[3] sind in gewissem Sinne specifisch, d. h. sie schädigen die zur Vorbehandlung der Versuchstiere benutzten Organzellen immer am stärksten. Wir erwähnen diese Forschungen, weil es durchaus berechtigt und aussichtsvoll erscheint, die cytotoxischen Sera zu einer specifischen Schädigung bestimmter Zellen, z. B. bei Neoplasmen, zu verwerten.

---

[1] *Landsteiner,* Zentralbl. f. Bakt. 1899.
[2] *v. Dungern,* Münchner med. Wochenschr. 1899.
[3] Vgl. *H. Sachs.* Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 1.

Bedingungen der Arzneiwirkung.

Der alte Satz „Corpora non agunt nisi soluta“ ist richtig zu ergänzen durch „seu solubilia“; ungelöstes Zink wirkt auf wässerige Schwefelsäure, indem es sich in ihr löst, unlösliches Gold ist unwirksam. Das gilt für alle pharmakologischen Reaktionen. Ist eine Verbindung oder Substanz im Körper völlig unlöslich, wie z. B. schwefelsaures Barium oder Paraffin, so bleibt sie ohne Wirkung; ist sie von vornherein löslich oder wird sie es durch Wechselwirkung mit den Geweben, wie z. B. der Schwefel, so kann sie wirken. *Löslichkeit.*

Die meisten Gegenmittel bei Vergiftungen dienen dazu, die Gifte im Magen und Darm in unlösliche oder wenigstens schwer und langsam lösliche Verbindungen überzuführen und so ihre Wirkung aufzuheben oder doch zu verzögern.

Die Löslichkeit ist also die erste Vorbedingung jeder Wirkung; die zweite ist die zureichende Menge, in der das Gift mit dem Organteil in Berührung tritt, auf den es wirken soll. *Menge.*

Die empfangenden Apparate der chemischen Sinnesnerven, des Geschmacks und Geruchs sprechen auf ganz außerordentlich kleine, unmittelbar nicht mehr meßbare Mengen wirkender Stoffe an, und ebenso die übrigen Organzellen auf die ihnen adäquaten, physiologisch-chemischen Reizstoffe — wir erinnern z. B. an den chemisch kaum mehr nachweisbaren und doch wirksamen Gehalt an Adrenalin im arteriellen Blut. Aber auch nicht adäquate, im engeren Sinne toxische Reagenzien können unter Umständen in fast unmeßbar geringer Quantität wirksam sein, wie die Spuren von Kupfer, die in dem aus einem Kupfergefäß destillierten Wasser nachweisbar enthalten sind und darin eingebrachte pflanzliche oder tierische Zellen schädigen.

In allen diesen und analogen Fällen von Wirkungen kleinster Mengen haben sich die unteren Grenzen und die Bedingungen überhaupt solcher Wirksamkeit experimentell feststellen und kontrollieren lassen; sie haben gar nichts zu tun mit den angeblichen Wirkungen der homöopathischen, bis zur 10. oder gar 100. Potenz gehenden Verdünnungen von Arzneistoffen. Die betreffenden Behauptungen der Homöopathie können sich auf keine experimentelle Prüfung berufen, sondern nur auf unkritische, unbeweisbare Hypothesen.

a) Bei unmittelbar örtlicher Einwirkung ist ohneweiters die applizierte Menge und bei schon gelösten Stoffen die angewandte Konzentration maßgebend.

Für die Einwirkung auf die nicht ganz oberflächlichen Schichten des Körpers kommt dazu das Vermögen der Gifte, in die Tiefe zu dringen, wesentlich in Betracht; gewebszerstörende (ätzende) Stoffe dringen schwer ein, wenn die oberflächlichen Ätzprodukte zäh und fest, leichter, wenn sie locker oder flüssig sind (vgl. Ätzmittel S. 547); lipoidlösliche Stoffe dringen im allgemeinen leichter ein als lipoidunlösliche und von diesen die leicht diffusiblen schneller als die schwer diffusiblen. Das letztere gilt selbstverständlich auch für die *Fähigkeit einzudringen.*

b) Aufnahme von Giften in die vom Applikationsort entfernten Organzellen aus dem circulierenden Blut.

Konzentration im Blut.

Die Konzentration des Giftes im Blut, von der zunächst die quantitative Verteilung an die Organzellen bestimmt wird, ist abhängig von der Aufnahme (Resorption) und von der Ausscheidung des Giftes.

Am schnellsten und in der vollen angewandten Dosis gelangt ein Gift durch intravenöse Injektion und — sofern es sich um Gase handelt — durch Einatmen in die Blutbahn; nahezu ebenso rasch durch intramuskuläre, erheblich langsamer und fast nie ganz vollständig durch subcutane Injektion, weil ein Teil des Giftes vom Unterhautzellgewebe adsorbiert und je nach seiner Beschaffenheit mehr oder minder hartnäckig zurückgehalten wird. Die Absorption aus den Unterhautzellgewebsspalten in die Blutcapillaren und kleinsten Venen hängt von der Strömungsgeschwindigkeit in ihnen und von dem Zustand ihrer Wandungen ab; letzterer kann beeinflußt werden, z. B. durch Adrenalin, das die Wandungen verdichtet[1]. Am langsamsten und unvollständigsten gehen die Gifte von den Schleimhäuten aus ins Blut; die Schleimhaut des Magens und der Blase sind für fettunlösliche Stoffe nahezu undurchgängig. Von der Darmschleimhaut resorbierte Gifte gelangen zunächst in die Leber und finden in ihr ein erneutes Hindernis: manche Gifte werden von ihr chemisch verändert, andere adsorbiert und wenigstens zeitlich zurückgehalten.

Wird die Leber durch Anlegung einer *Eck*schen Fistel ausgeschaltet, so wird die Wirkung der per os eingeführten Gifte hochgradig gesteigert (vgl. S. 194).

Hält die Ausscheidung durch Niere, Darm, Lunge oder auch die Zerstörung des Giftes gleichen Schritt mit der Aufnahme, so kann die Giftkonzentration im Blut keinen hohen Grad erreichen und bleibt bei manchen Stoffen, z. B. Curare innerlich gegeben, unter der wirksamen Schwelle. Ist die in der Norm lebhafte Ausscheidung pathologisch gestört, z. B. bei Niereninsuffizienz, so kann eine unerwartet hohe Giftkonzentration im Blut entstehen und damit eine entsprechend starke Vergiftung erfolgen.

Verteilung.

Bei gegebenem Giftgehalt im Blut verteilt sich indes das Gift keineswegs gleichmäßig auf alle Organe und Organzellen, sondern wird, je nach ihrer besonderen Giftverwandtschaft — Lösungs-, Adsorptions- oder Bindungsvermögen — in verschieden hohem Grade und in verschiedener Schnelligkeit aufgenommen; daher hängt die endgiltige Verteilung des Giftes im Körper auch von dem Tempo ab, in dem es in den Kreislauf der Säfte eintritt: kommt die ganze Giftmenge auf einmal hinein, so wird die avidere Zelle *A* im Vergleich zur Zelle *B* verhältnismäßig mehr an sich reißen, als wenn das Gift nach und nach eintritt und somit länger, aber auch verdünnter im Kreislauf umgetrieben wird. Ist *A* die giftempfindliche, *B* die relativ indifferente Zelle (etwa Bindegewebszelle), so wird die Vergiftung durch die rasche, plötzliche Applikation der ganzen Dosis am stärksten hervorgerufen werden, im umgekehrten Falle aber durch kurz nach-

[1] *Exner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 50, S. 313; *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. Physiol. 1904, Bd. 19, und Amer. Journ. Med. Sc. 1905, S. 114.

einander wiederholte Teilgaben. Das läßt sich natürlich nicht immer voraussehen, sondern kann für jedes Medikament nur empirisch festgestellt werden[1].

Die in den giftempfindlichen Zellen zur Wirkung gelangende Menge bildet in der Regel nur einen unmeßbar kleinen Anteil der beigebrachten Arzneidosis, wenn wir von den örtlichen Wirkungen der Ätzmittel und Irritantien absehen. Nach der Resorption wird das Gift durch den Säftekreislauf im ganzen Körper verteilt und je nach seiner physikalisch-chemischen Beschaffenheit von den verschiedensten Zellen festgehalten und allmählich gespeichert, sei es mechanisch durch Adsorption, sei es durch Lösung oder chemische Bindung. Speicherung, d. h. relative Anreicherung und Festhalten des Giftes in gewissen Zellen und Zellkomplexen ermöglicht die elektive Wirkung auch sehr kleiner Giftgaben: 1 *mg* Digitoxin auf 70 *kg* verteilt gibt pro Gramm des Körpers 1 : 70,000.000. Diese Konzentration wäre nicht entfernt ausreichend, um am Herzmuskel irgend eine merkbare Wirkung hervorzubringen; das Gift wird aber vom Herzmuskel mehr als von anderen Zellen gespeichert und kann in ihm deshalb die wirksame Konzentration erreichen, ebenso wie etwa Algenzellen aus einer extrem verdünnten Lösung von Kupfersalz (1 *mg* in 100 *l*) das Metallsalz an sich ziehen und speichern (*Devoux*[2]).

Die Aufnahme, bzw. die ausreichende Speicherung eines Giftes in einzelnen Zellen und Organen ist also die ganz selbstverständliche Voraussetzung seiner elektiven Giftwirkung, aber keineswegs ein Maß für dieselbe; viele Zellen „speichern" in beträchtlichem Grade, ohne durch die aufgenommene Substanz im geringsten geschädigt oder funktionell verändert zu werden[3]; so nehmen die kern- und kalkhaltigen Erythrocyten der Hühner kalkbindende Stoffe wie Oxalsäure auf, ohne vergiftet zu werden — so wenig wie die kern- und kalklosen Säugetiererythrocyten — während die Leukocyten dadurch getötet werden; bei letzteren ist der kalkhaltige Kern für die Lebensfähigkeit entscheidend, bei den ersteren nicht[4]. Andere Beispiele dafür bieten die vitalen Färbungen der Histologie und die forensisch wichtige Speicherung vieler Gifte in Leber, Niere, Knochenmark u. s. f.[5] *Speicherung.*

Das bestätigt u. a., daß tierische Organzellen, ganz so wie die pflanzlichen, neben ihren funktionell organisierten, im eigentlichen Sinne lebenden Protoplasmabestandteilen auch andere, für die Lebensvorgänge indifferente Stoffe (organoide Bildungen[6]) enthalten, die unbeschadet der Zellfunktion sich mit fremden Stoffen verbinden und beladen können.

Die schließlich zur Wirkung gelangende Menge ist nun bestimmend für die effektive Stärke der Wirkung; sie ist ihr aber keineswegs proportional, denn unterhalb einer gewissen *Verhältnis von Giftmenge und Wirkungsstärke.*

---

[1] cf. *F. Beinaschewitz,* Therap. Monatsh., Oktober 1910.
[2] *Devoux,* C. r. Ac. Sc. 131, 717.
[3] Vgl. dazu *W. Straub,* Mechanismus der Alkaloidwirkung. Archivio di Fisiologia 1903, Vol. I, S. 55.
[4] *B. Hörhammer,* Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, Heft 3/4.
[5] Vgl. *S. Skraup,* Vitalfärbung etc. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1916, S. 2142; der Vorgang ist immer physikalische, nicht chemische Bindung; nach *E. Nirenstein* (*Pflügers* Arch. 1920, Bd. 179) bedingt durch die Lipoide der Zellen.
[6] *Wiesner,* Anatomie und Physiologie der Pflanzen 1898.

Höhe der Giftdosis, der „Schwellenhöhe“, bleibt überhaupt jede merkbare Wirkung aus, d. h. sehr geringe chemische Störungen werden von der lebenden Zelle ebenso unmerklich ertragen — vielleicht durch selbststeuernde Einrichtungen ausgeglichen — wie etwa die gewohnten täglichen und stündlichen Schwankungen der osmotischen Spannung, der Temperatur und der sonstigen Faktoren ihres normalen Milieus. Es muß daher der unwirksame oder eben erst wirksame Schwellenwert von den jeweils angewandten Dosen eines Medikaments in Abzug gebracht werden, um in dem Verhältnis der so erhaltenen Differenzen nun erst dasjenige der wirksamen Dosen zu finden.

Wird, wie es bei medizinaler Anwendung nicht anders geht, auch die gar nicht an die giftempfindlichen Organe gelangende, sondern sonst irgendwo festgehaltene Giftmenge in den „Schwellenwert“ mit einbezogen, so wird die Differenz noch viel größer:

Beträgt z. B. für einen gesunden, erwachsenen Menschen der empirische Schwellenwert von Digitoxin etwa 0·9 *mg*, d. h. die Dosis, die eine kaum merkliche Wirkung hat, so verhalten sich die wirksamen Mengen bei Applikation von 1·0 und von 2·0 *mg* wie 1·0—0·9 = 0·1 zu 2·0—0·9 = 1·1, das ist wie 1 : 11. Nach 1 *mg* mag der Wirkungseffekt etwa gerade merklich sein, nach der scheinbar nur doppelt so starken Dosis von 2 *mg* aber zeigt er sich ganz unerwartet stark und vielleicht lebensgefährlich. Dieses Beispiel ist nicht erdacht, sondern das Ergebnis von Versuchen, die *Koppe* an sich selbst angestellt hat[1].

Fig. 82.

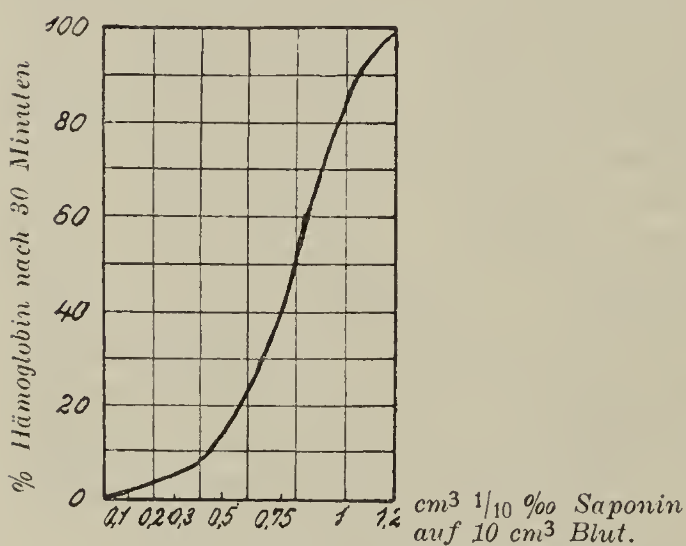
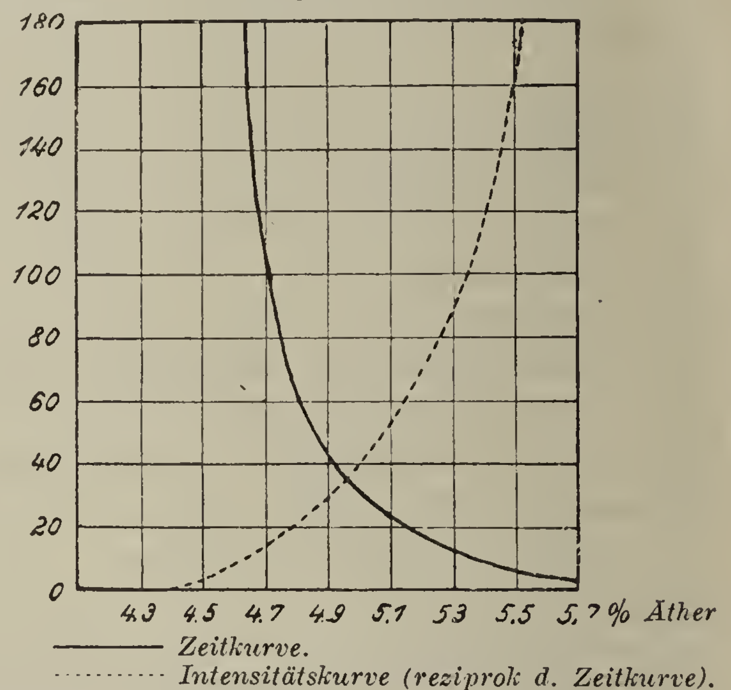


Fig. 83.



Messung der Wirkungsstärke.

Verschiedene Wirkungsintensitäten direkt messend zu vergleichen, haben wir übrigens kein Mittel, außer etwa bei der Vergiftung von roten Blutkörperchen, deren Vergiftungsgrad sich unmittelbar nach der Höhe ihres Farbstoffverlustes bemißt[2].

Die prozentischen Endbeträge der Hämolyse gleicher Blutkörperchen-Aufschwemmungen durch verschiedene Mengen eines hämo-

[1] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 274.

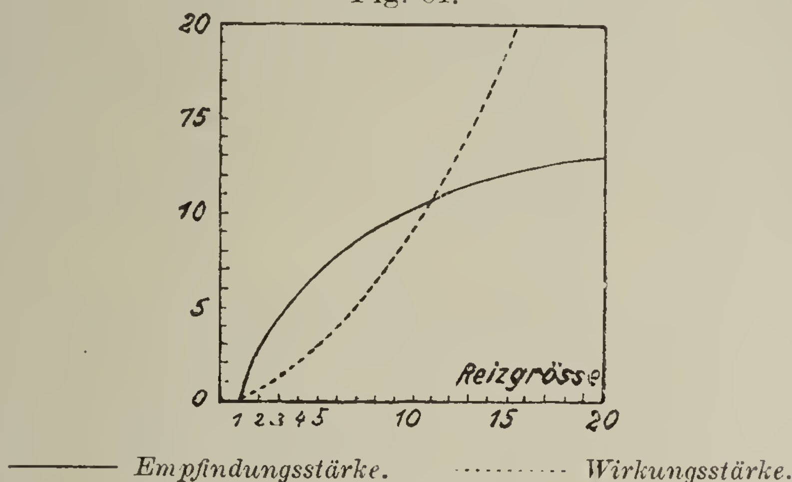
[2] Dies eigentlich nur unter der Voraussetzung, daß bei partieller Hämolyse jedes Blutkörperchen einen entsprechenden Teil seines Hämoglobins abgibt, d. h. partiell vergiftet wird. Nach Versuchen von *Handowski* ist die partielle Hämolyse aber der Ausdruck verschiedener Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen in einer gegebenen Blutmenge, u. zw. sind die jüngsten Blutkörperchen die resistentesten gegenüber den lipoidangreifenden und den Serum-Hämolysinen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 412.

lytischen Giftes ergeben dann die funktionelle Beziehung zwischen Giftmenge und Wirkungsstärke.

Als indirektes Maß kann aber die Geschwindigkeit genommen werden, mit der ein bestimmter präzisierbarer Wirkungseffekt (etwa das Aufhören der Atmung bei Fischen oder die Abtötung von Bakterien) nach einer Giftdosis eintritt; der reziproke Wert der Vergiftungsgeschwindigkeit gibt dann das Maß der Giftwirkung selbst. Es hat sich nun gezeigt, daß die Intoxikationsgeschwindigkeiten in der Regel mit noch erheblich stärkerer Progression zunehmen als die entsprechenden, um den Schwellenwert verminderten Giftdosen.

Die erste Kurve Fig. 82 gibt die direkte Wirkungsintensität bei der Hämolyse, die zweite Fig. 83 die Zeitkurve der Vergiftung von Fischen durch wechselnde Ätherkonzentration und die reziproke, daraus konstruierte punktierte Intensitätskurve[1]. Die Kurve der Hämolyse, ausgedrückt in Prozenten des ausgetretenen Hämoglobins aus einer bestimmten Blutkörperchenmenge bei steigenden Gaben von Saponin, sowie die Intensitätskurve der Äthernarkose zeigen das rapide Ansteigen der Giftwirkung. Die Form der anfangs konkaven Kurve deutet darauf hin, daß sie der additive Ausdruck von zwei Vorgängen ist, dem der Bindung, Adsorption von Saponin und dem der hämolytischen Wirkung eines Teils dieses gebundenen Saponins. Ebenso rapid steigt die Wirksamkeit der Desinfizienzien mit ihrer Konzentration; die Zeiten bis zur Abtötung der Bakterien sind umgekehrt proportional einer bestimmten Potenz der Konzentrationen der Desinfektionsmittel[2].

Fig. 84.



Das bedeutet, daß die von einer gewissen Giftmenge getroffene und teilweise alterierte Zelle oder vielleicht ihr noch nicht alterierter, noch normal funktionierender Rest für die nächste zutretende Giftmenge weniger widerstandsfähig, „empfindlicher“ geworden ist und mit zunehmender Vergiftung immer „empfindlicher“ wird, bis zuletzt die minimalste Giftzugabe genügt, um den Effekt ad maximum zu treiben. Es ist also ziemlich genau das Gegenteil von dem Verhältnis der Empfindungsintensitäten zu wachsenden Reizen, wie es in dem *Weber-Fechner*schen Gesetz ausgedrückt ist. In Kurvenform läßt sich der Gegensatz etwa nach dem Schema Fig. 84 anschaulich machen[3].

In vielen Fällen ist der Effekt von sehr schwachen Giftwirkungen entgegengesetzt denen von stärkeren; die schwache Vergiftung steigert gewisse Lebensvorgänge, die stärkere hemmt sie, geradeso wie mäßige

[1] Vgl. die ganz analogen von *Otto Mayerhof* (*Pflügers* Arch. 1916, Bd. 165) mitgeteilten Kurven der Narkose des Atmungsvorganges nitrifizierender Bakterien durch verschiedene Urethane; sowie die ähnlichen Versuche an Hefezellen von *Warburg*, Ergebn. d. Physiol. 1914, S. 295 ff.

[2] *Paul, Birstein* u. *Reuß*, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29, S. 202.

[3] Vgl. dazu *Juckuff*, Versuche zur Auffindung eines Dosierungsgesetzes. Vogel, Leipzig 1895, und anderseits *Storm v. Leeuwen* u. *le Heux*, *Pflügers* Arch. 1919, Bd. 177.

Erwärmung erregt, Überwärmung aber narkotisiert und zuletzt tötet[1]. In der tierischen Pharmakologie begegnen wir dieser „Umkehr" der Wirkung bei den „Narcoticis" des centralen und peripheren Nervensystems (vgl. Alkohol, Cocain) bei manchen „centralerregenden" (z. B. Strychnin, HCN, H_2S) und bei vielen „Stoffwechselgiften" (z. B. As, P etc.). Auch in der Pharmakologie der Pflanzen ist Ähnliches bekannt: die Gärtätigkeit von Hefen läßt sich ganz allgemein nach *H. Schulz*[2] durch minimale Mengen verschiedener anorganischer Gifte erhöhen, ebenso weiß man es lange vom Wachstum von Bakterien und Schimmelpilzen[3].

Einfluß der Beschaffenheit der Organe.

Eine andere, noch viel größere Reihe von Bedingungen, die die Giftwirkung und das ganze Wirkungsbild bestimmen, liegt in der Beschaffenheit und dem jeweiligen Zustand der von dem Gift unmittelbar betroffenen Zellen und Organe selbst. Hier können sonst unmerkliche Verschiedenheiten sich in sehr auffälligen Wirkungsdifferenzen verraten und selbst bei den einfachsten Versuchen zu scheinbar widersprechenden Ergebnissen führen.

Ein bekanntes Beispiel dafür bietet die Coffeinvergiftung am Frosche: bei ihr beobachteten die einen lediglich einen strychninartigen Reflextetanus, die anderen dagegen eine vom Rückenmark ganz unabhängige Muskelerstarrung; und demgemäß fiel die Deutung der Coffeinwirkung ganz verschieden aus. Jene hatten aber, ohne es zu bemerken, nur Rana esculenta, diese nur Rana temporaria vergiftet, und bei näherem Zusehen ergab sich, daß beide Froscharten beiden Wirkungen gleichartig unterliegen, die eine aber viel leichter der Reflexsteigerung, die andere der Muskelerstarrung, so daß bei rascher und grob eintretender Vergiftung jeweils nur die eine Wirkung sich dem Blicke aufdrängt und die andere verdeckt[4].

Solche Empfindlichkeitsunterschiede findet man, um bei dem Beispiel der Muskeln zu bleiben, nicht nur zwischen Muskeln verwandter oder gar voneinander entfernter Arten, sondern auch zwischen den Muskeln desselben Individuums. Die erregbareren, im Leben stark beanspruchten Muskeln reagieren auf pharmakologische Agenzien schneller und stärker als die trägeren, weniger gebrauchten; so bleibt bei Laufvögeln die wenig benutzte Brustmuskulatur hinter der Beinmuskulatur zurück, umgekehrt bei Flugvögeln (*W. Neumann*, Diss. Bern 1883). Bei der chronischen Bleivergiftung verfallen die in der gewohnten Arbeit am meisten beanspruchten Hand- und Armmuskeln am leichtesten der Lähmung[5]. Noch größer können die Wirkungsunterschiede zwischen gesunden, in normalem Tonus befindlichen und pathologisch veränderten, abnorm erregbaren oder abnorm schlaffen Muskeln ausfallen: der trächtige Uterus, dessen Muskelfasern stärker als im nicht trächtigen Zustande gedehnt und deshalb für jeden Contractionsreiz empfänglicher sind, zieht sich in der Regel bei der Reizung des gemischten, d. h. sowohl fördernde als hemmende Fasern führenden Nervus hypogastricus zusammen, der nicht trächtige Uterus dagegen erschlafft; und ebenso wie die elektrische Reizung des Nerven wirkt Pilocarpin und Adrenalin in dem einen Zustande des Uterus kontrahierend, im anderen erschlaffend (*Cushny*[6]).

---

[1] Vgl. *H. Meyer*, Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 31.

[2] *Schulz*, *Pflügers* Arch. 1888, Bd. 42, S. 517.

[3] Vgl. *O. Rahn*, Der Einfluß der Temperatur und der Gifte auf Enzyme etc. Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 72, Heft 5/6.

[4] *J. Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 2.

[5] Vgl. *Teleky*, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1909, Bd. 37, S. 284.

[6] *Cushny*, Journal of Phys. 1910, Bd. 41, S. 235.

Was hier von Muskelzellen gesagt ist, gilt in entsprechender Weise für alle übrigen Zellen des Organismus. Besonders deutlich tritt dies Verhältnis hervor an den Reflexapparaten des Centralnervensystems, z. B. dem Respirationscentrum, das im übererregbaren Zustand schon durch kleinste, sonst kaum wirksame Gaben von Morphin, oder dem Wärmeregulationscentrum, das vom fiebererregten Zustand durch kleine, am normalen ganz unwirksame Mengen antipyretischer Mittel zur Norm zurückgeführt wird. Von vornherein wird man annehmen dürfen, daß in allen lebenden Zellen die einstweilen nicht erklärbare Tendenz besteht, ihre normale funktionelle Mittellage festzuhalten und, wenn einmal nach der einen oder anderen Seite aus ihr abgedrängt, wieder zu ihr zurückzukehren. Auf diesem selbstregulierenden inhärenten Prinzip beruht die Beständigkeit des Individuums und der Arten und auch das Wesen der Vis medicatrix naturae. Ein einfaches, sehr bezeichnendes und einleuchtendes Beispiel dafür bietet das Verhalten der Gewebszellen gegenüber wechselnden osmotischen Druckschwankungen: wird eine überlebende Leber mit hypotonischer Salzlösung durchspült, so schwillt sie unter Quellung ihrer Zellen langsam an; läßt man nun isotonische Lösung durchströmen, so nimmt sie ganz rapide wieder ihren normalen Quellungszustand und ihr Volumen an. Desgleichen schrumpft sie langsam durch hypertonische Lösungen, kehrt unter isotonischer Lösung aber schnellstens zur Norm zurück (*Demoor*[1]). Die osmotischen Reaktionen lebender, nicht abgetöteter Zellen in der Richtung zur Normallage treten also leichter ein als die, welche von ihr ablenken.

Ähnliches gilt von dem wechselnden Spannungszustand contractiler Organelemente, dem Erregungszustand (Tonus) der Nervencentren u. s. f. Es sei u. a. an die erschlaffende Wirkung des Papaverins auf die pathologisch „erregten“ glatten Muskeln (S. 373) oder an die regulierende Digitaliswirkung am irregulär schlagenden Herzen (S. 335 ff.) erinnert. Allerdings liegen die Verhältnisse bei vielen Organen und Organfunktionen nicht so einfach wie in den erwähnten Beispielen: die meisten von ihnen unterliegen normalerweise dauernd einer doppelten antagonistischen Beeinflussung antreibender und hemmender Impulse, die ihnen entweder durch Nervenerregungen oder durch chemische Stoffe (Hormone) zugehen.

Die Darmmuskulatur erhält antreibende Impulse durch den Nervus vagus, hemmende durch den N. sympathicus; ist der Darm völlig erschlafft, nur weil ihm gar keine Vagusimpulse zugehen, so wird ein vaguserregendes Gift ihn sehr wirksam und leicht in Contraction bringen, u. zw. um einen höheren Betrag, als wenn er schon vorher in einem mittleren Contractionszustand gewesen wäre; ist die anfängliche Darmmuskelschlaffheit aber durch starke hemmende Sympathicusimpulse bedingt, so leisten diese der Wirkung des vaguserregenden Giftes Widerstand und der Effekt wird nun geringer sein als am einfach ruhenden Darm.

[1] *Demoor*, Bull. de l'Ac. r. de Belg. Déc. 1906.

Dieser, das gesamte vegetative Organsystem, die glatte Muskulatur, die Drüsen, die Kreislaufsorgane beherrschende physiologische Innervationsantagonismus muß demnach die Wirkung der an diesem System angreifenden Gifte jeweils abstufen; er bedingt und erklärt auch den gegenseitigen Antagonismus aller jener Gifte selbst, die eben diese entgegengesetzten Innervationsapparate in Bewegung setzen.

Selbst entgegengesetzte Wirkungen kleiner und großer Gaben desselben Giftes können auf physiologischem Innervationsantagonismus beruhen: nach *Schwarz*[1] erregen z. B. kleine Dosen Cholin die Hemmungscentren der Pankreassekretion, große Dosen dagegen die in der Drüse selbst gelegenen sekretionsfördernden Nervenapparate; umgekehrt das Atropin (*Wertheimer* u. *Lepage*[2]).

Von der antagonistischen Beeinflussung der Organe durch innere Sekrete, d. h. physiologisch gebildete Pharmaka ist nur einiges wenige tatsächlich festgestellt und noch kaum aufgeklärt. Hierher gehört das teilweise antagonistische Verhalten des Cholins gegenüber dem Adrenalin (cf. S. 162, 205). In anderen Fällen, wie in der wahrscheinlich gegensätzlichen Beeinflussung der Leberzellen durch das Pankreas-Hormon und durch das Adrenalin (vgl. S. 188, 474), ist der Vorgang noch ganz unklar und läßt sich auf das eben angedeutete Schema nicht bringen; von den Hormonwirkungen der Schilddrüse, der Hypophyse, der Genitaldrüsen ganz zu schweigen[3].

Der auf doppelter, u. zw. entgegengesetzter Organinnervation beruhende Antagonismus von Arzneistoffen und Giften — man könnte ihn „organischen Antagonismus" nennen — bietet dem Verständnis keine besondere Schwierigkeit: erregt ein Mittel die Vasodilatatoren, so wirkt es begreiflicherweise entgegen einem anderen, welches die Vasoconstrictoren erregt u. s. f.

Sehr viel weniger durchsichtig aber ist der antagonistische Vorgang, der sich unmittelbar am selben physiologischen Apparat, am gleichen Organelement abspielt, d. h. wenn ohne Vermittlung antagonistischer Vorrichtungen ein Stoff die Wirkung des anderen an einer Organzelle aufhebt; man muß dabei zwei grundsätzlich verschiedene Reihen von Erscheinungen unterscheiden.

Entgiftung. *a*) Antagonistisch erscheint die Wirkung eines Stoffes, der einen anderen wirksamen Stoff chemisch verändert oder ihn bindet, d. h. in seiner specifisch wirksamen Affinität sättigt: wir bezeichnen dies als chemische Entgiftung. Ein Beispiel für die erstere Art (chemische Veränderung) ist die Entgiftung der Cyanide und Nitrile durch Thiosulfat.

Cyanwasserstoff ebenso wie die Nitrile, d. i. die homologen Alkoholcyanüre, wie z. B. Malonitril, werden durch aktivierten Schwefel leicht in die wenig giftigen Rhodanverbindungen übergeführt; es gelingt so Tiere, die durch Nitril oder Cyanid tödlich vergiftet sind und bereits mit dem Tode ringen, durch subcutane, besser noch intravenöse Injektion einer Thiosulfatlösung wieder herzustellen. Bei der enorm schnell das Respirationscentrum lähmenden Cyanidvergiftung muß das Gegengift unmittelbar nach dem Gift gegeben oder aber die Folgen der Giftwirkung durch einige Minuten lange künstliche Atmung hintangehalten werden; bei den etwas langsamer wirkenden homologen Nitrilen gelingt die Entgiftung noch lange nachher.

---

[1] *Schwarz*, Zentralbl. f. Phys., Bd. 23.

[2] *Wertheimer* u. *Lepage*, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901, S. 759.

[3] Vollständige Literatur und Kritik in *Biedl*, Innere Sekretion, 2. Auflage. Wien 1913.

Das Gegengift dringt hier also bis in oder unmittelbar an die bereits vergifteten Organzellen und zerstört das Gift in ihnen: das ist mit entscheidend.

Ein Beispiel für Entgiftung durch chemische Bindung bietet die Entgiftung von freien Säuren durch Alkalicarbonat oder der Oxalate durch Calciumsalz[1], ebenso auch die Entgiftung der Saponine[2] und des Krötengiftes[3] durch Cholesterin.

Ist die Verbindung des Giftes mit dem Zellprotoplasma, d. h. dem reagierenden Bestandteil desselben schwer oder gar nicht reversibel, z. B. wegen völliger Unlöslichkeit des Reaktionsproduktes (wie mancher Schwermetallverbindungen der Eiweißkörper, die deshalb zur Speicherung und zu „oligodynamischen Wirkungen" führen), so kann auch ein adäquates, giftbindendes Gegengift die Giftreaktion begreiflicherweise nicht rückgängig machen. Man kann aber das Protoplasma restituieren durch Ersatz des durch das Gift in Beschlag genommenen Bestandteiles. Das ist bei der erwähnten Calciumwirkung in der Tat der Fall. Ist die Verbindung dagegen leicht reversibel, wie z. B. bei der Chloral- oder Chloroformvergiftung, so wird eine Substanz, die ebenso große oder größere Avidität zum Gift besitzt als die Zellbestandteile, das Gift an sich ziehen und die Zelle entgiften können.

So soll es nach *Nerking*[4] gelingen, mit Lecithinemulsion, die in die Blutbahn injiziert wird, eine tiefe Chloroformnarkose abzuschwächen oder aufzuheben.

b) Eine ganz eigene Art von örtlichem echten Antagonismus, d. i. von Wett- oder Gegenstreit ist es aber, wenn z. B. Atropin die Wirkung des Muscarins aufhebt. Die beiden antagonistischen Gifte haben zueinander gar keine chemische Beziehung und wirken aufeinander nicht ein; sie beeinflussen aber das gleiche Organsubstrat in entgegengesetztem Sinne. *Antagonismus.*

Das einfachste Schema dieser Art von Antagonismus kennen wir aus den Untersuchungen von *P. Nasse*[5] über die Beeinflussung von Fermenten durch Gifte. *Nasse* fand, daß die Energie des Hefefermentes Invertin durch KCl gehemmt, durch NH_4Cl beschleunigt werde, und daß in bestimmten Mengenverhältnissen die Antagonisten ihre gleichzeitigen Wirkungen gegenseitig aufheben. Dasselbe Verhältnis fand er bei den Alkaloiden Chinin und Curarin; ersteres hemmt, letzteres fördert, beide zusammen in geeignetem Verhältnis ändern nichts an der ursprünglichen Kraft des Invertins. Also ein gegenseitiger, ein doppelter Antagonismus. Da weder Chlorkalium mit Chlorammonium noch Curare mit Chinin in irgend eine chemische Wechselwirkung treten, so wird ein Verständnis uns nur ermöglicht, wenn wir einen im Ferment vorhandenen, für beide Antagonisten gemeinsamen Angriffspunkt annehmen, der durch die Verbindung mit ihnen in entgegengesetzter Weise beeinflußt wird[6].

Ein grobes Gleichnis mag dies erläutern: Meerwasser hat eine gewisse Leitfähigkeit, physiologisch gedacht Erregbarkeit für den elektrischen Strom; setzt man Alaun zu, so steigt die Leitfähigkeit an, versetzt man das Wasser mit Alkohol, so sinkt sie erheblich,

[1] *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 363.
[2] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.
[3] *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 383.
[4] *Nerking*, Münchner med. Wochenschr. 1909, Bd. 29.
[5] *H. Baum*, Zur Lehre vom Antagonismus. Diss. Rostock 1892.
[6] Vgl. dazu *A. Hahn*, Einfluß neutraler Salze auf Diastase, Sitzungsbericht Morph.-physiol. Ges., München 1920 (Chem. Zentralbl. 1920, 749).

denn Alaun ist ein Elektrolyt, Alkohol ein Nichtleiter. Eines aber kann das andere aus dem Wasser verdrängen; durch Alkohol kann der Alaun zum Ausfallen, umgekehrt durch Alaun der Alkohol zur Abscheidung gebracht werden, so daß er über der Lösung schwimmt, und je nach den wirkenden Massen wird sich ein gewisses Gleichgewicht herstellen, mit entweder positiv oder negativ oder gar nicht geänderter Leitfähigkeit der Meerwasserlösung. Ein den wirklichen Lebensvorgängen schon näherstehender derartig antagonistischer Vorgang ist bei der Einwirkung von Salzlösungen auf Kolloide beobachtet worden: Salze von einwertigen und zweiwertigen Metallen hemmen sich gegenseitig in ihren kolloidfällenden Wirkungen, und je nach ihren wirksamen Massen können sie einander aus ihrer Wirkungssphäre verdrängen. Ein ganz ähnlicher Antagonismus der einwertigen und der mehrwertigen Metallionen ist bei der Einwirkung von Salzlösungen auf lebende Organismen, auf Funduluseier, auf Muskeln und contractile Organe überhaupt nachgewiesen worden[1]. Dies nötigt uns, für die betreffenden Antagonisten eine gleichartige reversible Reaktion, d. h. eine labile Verbindung irgendwelcher Art mit dem gemeinsamen Substrat der lebenden Zelle anzunehmen, wobei je nach dem Vorwiegen des einen oder anderen Antagonisten in der Zellfunktion mehr die Hemmung oder mehr die Erregung hervortreten muß. Für einen so vorgestellten Vorgang haben wir tatsächlich ein genau untersuchtes Beispiel in dem Verhalten des Sauerstoffs und des Kohlenoxyds zu den roten Blutzellen. Der Sauerstoff bildet hier gleichsam das funktionsfördernde, das Kohlenoxyd das hemmende oder lähmende Gift. Aufeinander wirken sie nicht ein, haben aber beide eine gleichartige, quantitativ jedoch sehr verschiedene Affinität zum Hämoglobin und können sich gegenseitig, ihren wirksamen Massen entsprechend, verdrängen. Deshalb gelingt es, Blut, das mit Kohlenoxyd sogar gesättigt ist, durch Behandeln mit Sauerstoff wieder völlig zu restituieren, vorausgesetzt, daß die Vergiftung nicht schon so lange gedauert hat, daß die vergifteten Blutzellen abgestorben sind. Aber die Verdrängung des Kohlenoxyds geht schwer und langsam von statten, denn seine Anziehungskraft zum Hämoglobin ist 200mal stärker als die des Sauerstoffs; die schwache Kraft der Sauerstoffmoleküle muß daher durch ihre Zahl ersetzt werden, d. h. durch die größere Masse, die höhere Konzentration des Sauerstoffs. Deshalb gelingt die Rettung der durch Leuchtgas Vergifteten durch Sauerstoffinhalation keineswegs immer; der Prozeß dauert zu lange, und inzwischen ist Gehirn und Herz erstickt. Damit berühren wir einen Streitpunkt von prinzipieller Bedeutung, die Frage nämlich nach der Möglichkeit eines wechselseitigen Antagonismus. Diese Möglichkeit ist wiederholt geleugnet worden: es könne wohl ein erregtes Organ gelähmt, nicht aber ein gelähmtes in Erregung versetzt werden; das lähmende Gift behalte unter allen Umständen die Oberhand.

[1] Besonders erwähnt seien hier die Untersuchungen von *J. Loeb* (Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 450, u. 1912, Bd. 32, S. 308, Bd. 33, S. 480, Bd. 36, S. 293) über den gegenseitigen Antagonismus der K'- und Na'-Ionen, die nach Versuchen an dem Seefisch, Fundulus sich bei verschiedenen Konzentrationen kompensieren, wenn sie zueinander im Verhältnis von ca. 1 : 17 stehen; in jedem anderen davon erheblich abweichenden Verhältnis sind die Na'- und K'-Ionen giftig.

Statisch betrachtet ist dies richtig; aber der statische Zustand einer Zellvergiftung gilt nur für die irreversiblen Giftwirkungen von Kolloiden, Toxinen und gewissen Metallionen, in fast allen anderen akuten Vergiftungen ist die Giftbindung lösbar, so daß schon durch die Umspülung mit giftfrei gewordenem Blute die Zelle wieder entgiftet, das Gift aus ihr ausgewaschen wird. Tritt dann an Stelle des indifferenten reinen Blutes ein mit Gegengift beladenes, d. h. mit einem Stoffe, der zu den ergriffenen Organbestandteilen die gleichartige Affinität hat, so muß das Gift verdrängt, die Entgiftung beschleunigt werden und die erregende antagonistische Wirkung des an die Stelle des lähmenden Stoffes getretenen Gegengiftes zur Geltung kommen. Ein sehr lehrreiches Beispiel eines solchen Konkurrenzantagonismus bietet die von *Meltzer* u. *Auer*[1] entdeckte Gegenwirkung von Calciumsalz gegenüber dem narkotisierenden Magnesiumsalz (vgl. S. 33). In allgemeinerer Form ist auch der gegenseitige Antagonismus aller vier Kationen Ca'', Mg'', Na' und K' in den Organismen angedeutet; denn nur bei richtigem Verhältnis derselben zueinander in den Geweben scheinen diese ihre normalen Eigenschaften, insbesondere ihre normale Erregbarkeit zu bewahren[2]. Bei der gleichzeitigen Einwirkung verschiedener Ionen auf eine Zelle entsteht ein Antagonismus bzw. Entgiftung allein schon durch die gegenseitige physikalische Behinderung des Eindringens in die Zelle; dies ist von *J. Loeb*[3] in Versuchen am Fundulus wahrscheinlich gemacht, in aller Schärfe aber, quantitativ chemisch von *Szücs*[4] an Pflanzenzellen (Keimwurzeln von Cucurbita pepo und an Spirogyrazellen) nachgewiesen worden. So ist es nun auch zu verstehen, daß die vorerwähnte Giftwirkung kleinster Kupfermengen im destillierten Wasser gegenüber niederen Tieren durch einen kleinen Zusatz von NaCl aufgehoben werden kann[5]. Dem Erfordernis der physiologischen Ausgeglichenheit des Ionengehaltes in einer für überlebende Organe geeigneten Nährflüssigkeit entsprechen die von *Ringer, Locke, Tyrode, de Boer* angegebenen, je nach Tierart und Organ und nach ihrem jeweiligen Ernährungszustand passend zusammengesetzten Salzlösungen[6].

---

[1] *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400.

[2] *J. Loeb*, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906, S. 118 u. 139, und *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400. Werden Tiere so gefüttert, daß ihr Basengleichgewicht dauernd gestört wird, z. B. Kaninchen ausschließlich mit Grünfutter, so erkranken sie und gehen zu grunde. Vgl. *Luithlen*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 18, ferner *Lötsch*, Zeitschr. f. Infektionskrankheiten d. Haustiere 1912, XII, 205, über den sog. „Stallmangel" des Viehes.

[3] *J. Loeb*, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 450, und 1912, Bd. 43, S. 181; ferner Proc. of the Nat. Acad. of Sc. 1915, Vol. I, 473; ältere Literatur u. a. bei *Zangger*, Über Membranen etc. Ergebnisse der Physiologie, Wiesbaden 1908, Bd. 7, S. 144 ff.

[4] *Szücs*, Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik 1912, LII, S. 85 ff.; nach *H. Frerking* (Flora 1915, Bd. 8) ist Lithium ebenso wie Magnesium für Pflanzen giftig nur auf kalkarmem Boden.

[5] *Bullot*, Univ. of Calif. Publ. Physiol. 1904, Vol. I, S. 199; *J. Loeb*, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906, S. 81 ff.; *Spiro*, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 74: Bedeutung der Anionen im Antagonismus gegenüber Cu.

[6] Eine erschöpfende Darstellung über Ionenantagonismus und physiologische Ersatzflüssigkeiten findet sich in *A. v. Tschermak*, Allgem. Physiol., Berlin 1916. S. 121 ff. mit vollständiger Literatur.

Ebenso läßt sich der reziproke Antagonismus begreifen, der zwischen Atropin und Pilocarpin und Muscarin tatsächlich festgestellt ist. Auch in diesen Fällen ist die Affinität des einen Giftes zum Zellprotoplasma, vielleicht auch seine Fähigkeit, zu ihm hinzudringen, größer als die des anderen, so wie wir es beim Kohlenoxyd und Sauerstoff kennen gelernt haben, und der antagonistische Effekt wird sich als eine Funktion der relativen Giftaffinitäten und Mengen sowie der Reaktionszeiten darstellen.

Bei dieser Betrachtungsweise ist vorausgesetzt, daß die antagonistischen Gifte in den Organen, bzw. den Zellmembranen, einen gemeinsamen, d. h. den genau gleichen Angriffspunkt haben, was freilich experimentell überhaupt nicht zu beweisen ist und nur in Fällen von nachgewiesenem, streng wechselseitigem Antagonismus logisch zu schließen wäre. Sonst aber bleibt die zweite Erklärungsmöglichkeit offen, daß das lähmende Gift an dem Organelement weniger peripher als das erregbarkeitssteigernde angreift: ersteres würde dann den Weg für die vom Nerven herkommenden Reize so weit blockieren, daß sie nicht mehr mit zureichender Stärke die peripheren Elemente treffen, um sie in Erregung zu versetzen; das erregende Gift würde diese Elemente aber erregbarer und für die vorher unwirksamen Reize wieder empfindlich machen. Ist freilich die Lähmung, d. h. Blockierung vollständig, so daß gar keine Erregung mehr hindurch kann, so bleibt der erregende Antagonist unwirksam, es kann dann streng genommen nur von einseitigem oder eigentlich Pseudoantagonismus gesprochen werden. Dies dürfte u. a. für das Verhältnis zwischen Curare und Physostigmin gelten, und auf gleicher Grundlage mag auch der Antagonismus beruhen, in dem erregende und lähmende Hirn- und Rückenmarksgifte stehen: die Morphinbetäubung kann teilweise durch Atropin, die Atropinaufregung durch Morphin aufgehoben werden; und ähnlich stehen sich die narkotischen Gifte: Chloralhydrat oder Alkohol und die erregenden: Coffein, Strychnin oder Cocain gegenüber.

Wahrscheinlich handelt es sich auch in allen diesen Fällen nie um komplette Lähmung, sondern nur um Schwächung, Erschwerung der Erregungsleitung, so daß die normalen Impulse auf ihren Wegen geschwächt oder verlangsamt werden und an der motorischen Ganglienzelle nicht mehr die Entladung zu bewirken vermögen. Das antagonistische „Erregungsmittel“ mag dann wohl die Reizschwelle an dem motorischen Neuron oder an zwischengelegenen Schaltapparaten erniedrigen, so daß nun auch die abnorm geschwächten zentripetalen Erregungen zur Energieentladung ausreichen. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß erfahrungsmäßig von den Apparaten des spinalen Reflexbogens die receptorischen stets schneller und stärker durch ein narkotisches Gift angegriffen werden als die motorischen, so daß letztere noch ihre nahezu normale Erregbarkeit haben können, jedoch in Ruhe verharren, weil sie nicht zureichende Impulse von den gehemmten receptorischen Bahnen erhalten.

Immunität. Chemische Entgiftung liegt manchen Formen von Immunität zu grunde, so namentlich der Immunität gegenüber den Toxinen. Die vom Körper gebildeten Antitoxine circulieren im Blute und fangen die ins Blut etwa eintretenden Toxine ab (vgl. S. 622).

In die circumcellularen Lymphräume der Gewebe oder in die Gewebszellen selbst scheinen die Antitoxine nur schwer oder gar nicht gelangen zu können, da die giftempfindlichen Organzellen, wenn sie unter Umgehung der Blutbahn in Kontakt mit dem Toxin gebracht werden, auch am immunisierten Tiere der

typischen Vergiftung erliegen (*Meyer* u. *Ransom*, *Gley*[1]). Auch viele andere, schwer diffusible Körper verhalten sich ebenso: Ferrocyannatriumlösung z. B. kann ins Blut und sogar in die Subarachnoidealflüssigkeit injiziert werden, ohne eine merkliche Wirkung zu entfalten; wird aber das Rückenmark selbst durch einen kleinen Stich oder Schnitt der vergifteten Cerebrospinalflüssigkeit zugängig gemacht, so treten sofort heftige Vergiftungssymptome auf.

Die Toxinimmunität ist daher praktisch humoral; eine cellulare Toxinimmunität hat sich bisher, abgesehen von erblicher Anlage, nur an den roten Blutkörperchen (gegen Aalserum, *Tschistowitsch*[2]) nachweisen resp. erzeugen lassen[3].

Dagegen ist die angeborene oder durch Gewöhnung erworbene Immunität gegen alle anderen Gifte fast immer cellular.

Eine Ausnahme scheint die Immunität der Kaninchen gegen Atropin zu bilden: nach *Fleischmann*[4] hat das Blutserum gesunder Kaninchen in individuell wechselnder Stärke[5] die Fähigkeit, Atropin zu zerstören[6].

Salamander sind gegen Curarevergiftung sehr widerstandsfähig. *Phisalix* und *Contejean* glaubten gefunden zu haben, daß sich diese Immunität mit Salamanderblut übertragen lasse; dies hat sich aber nicht bestätigen lassen (*Heuser*[7]).

In manchen Fällen sind uns die chemischen Mittel, mit denen die Zellen das eingeführte Gift unschädlich machen oder abwehren, einigermaßen verständlich; so die Fähigkeit der Leberzellen, durch Ammoniak auf Kosten der Harnstoffsynthese Säuren zu neutralisieren, zahlreiche Gifte durch Paarung mit Glykuronsäure oder Schwefelsäure zu entgiften oder durch Oxydation und Reduktion zu verändern. Diese chemischen Zellfähigkeiten lassen sich durch Übung erheblich steigern, wie z. B. die Glykuronsäuresynthese durch steigende Camphervergiftung (*Schmiedeberg* u. *Meyer*[8]) oder die Morphiumzerstörung (*Faust*[9]) und die Nicotinzerstörung[10]. Hefezellen gewöhnen sich an einen hohen, anfangs sehr giftigen Gehalt von Fluorammonium in der Nährlösung, indem sie allmählich Kalk speichern und das lösliche Fluorid in unlösliches Fluorcalcium verwandeln[11].

In anderen Fällen ist die cellular-chemische Immunität noch völlig unaufgeklärt, wie bei der eben erwähnten Morphingewöhnung die Unempfindlichkeit der Gehirnzellen, die sich an der Zerstörung

[1] *Meyer* u. *Ransom*, (Tetanus.) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49; *Gley*, (Aalgift.) C. r. Ac. Sc. Nov. 1904.

[2] *Tschistowitsch*, Ann. Inst. Past. 1899. XIII, 406.

[3] Genetisch ist die Toxinimmunität allerdings cellular, da die Antitoxine Reaktionsprodukte und Excrete von Zellen sind.

[4] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518; *Fickewirth* u. *Heffter*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 36.

[5] *Metzner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 110, und *Metzner* u. *Hedinger*, ibidem, Bd. 69, S. 272. Die von *Fleischmann* angenommene Beziehung der Schilddrüse zu der atropinzerstörenden Kraft des Serums ließ sich nicht bestätigen.

[6] Vgl. dazu *Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 427.

[7] *Heuser*, Arch. int. de pharm. 1902, IX; über die Giftfestigkeit des Igels vgl. *Willberg*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 157.

[8] *Schmiedeberg* u. *Meyer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1879, Bd. 3, S. 422.

[9] *Faust*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 44, S. 217.

[10] *Dixon* u. *Lee*, Quart. Journ. of exp. Physiol. 1912, Vol. V, S. 373.

[11] *Effront*, zit. nach Ergebnissen der Physiologie 1907, Bd. 6, S. 71 (Ref. von *Hausmann*). Über Anpassung an abnorm hohe osmotische Spannung vgl. *Dernoschek*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, 303, und *J. Loeb*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 391. Gewöhnung der Malariaparasiten an Chinin: *M. Eugling*, Wien. kl. Wochenschr. 1918, Nr. 51; Paramäcien lernen das Chinin zerstören: *S. Neuschlosz*, *Pflügers* Arch. 1919, Bd. 178.

des Morphins nicht nachweisbar beteiligen (*Rübsamen*[1]) und trotzdem beim immunisierten Tiere gegen das Gift sehr widerstandsfähig geworden sind, oder die relative Immunität der Morphinisten gegen Cocain (*Chouppe*[2]). Ebenso unerklärt ist die natürliche hochgradige Immunität des Igels, Huhnes, Frosches gegen Cantharidin, des Krötenherzmuskels gegen digitalisartige Gifte. Sehr überraschend, aber doch erklärlich ist die Immunität gewisser Schimmelpilze (Penic. glaucum u. a.), die noch in 1—21 % $CuSO_4$-Lösungen wachsen, während andere (z. B. Muc. mucedo) schon in 0·016 % $CuSO_4$ sterben, und Algen sogar in Lösungen, die nur 1 : 1000 Millionen Cu-Salz enthalten: Die Immunität beruht auf der Undurchdringlichkeit der Zellwand von Pen. glauc. für das Metallsalz (ähnlich auch für Zn- und Hg-Salze[3]). Dagegen ist es selbstverständlich, daß die Gifte ihre specifische Wirkung an Organismen nicht ausüben können, bei denen die entsprechenden giftempfindlichen Apparate überhaupt nicht oder nicht ausreichend ausgebildet sind; bei Tieren, die ein Brechcentrum nicht haben, kann Apomorphin nicht emetisch wirken; bei Foeten und Neugeborenen, deren Rückenmark noch nicht voll entwickelt ist, ruft Strychnin keine Reflexkrämpfe hervor (*Gusserow*[4]).

Wenn übrigens die weiteren Folgen einer Vergiftung, etwa der durch sie sekundär veranlaßte Tod des Vergifteten ins Auge gefaßt und als Kriterium und Gradmesser von Immunität genommen werden, so ergibt sich ein paradoxes Resultat: Frösche sind dann gegen Curare hochgradig immun, weil die Respirationslähmung sie nicht tötet, solange nur ihre Haut der Luft ausgesetzt ist; Mäuse ertragen bei niedriger Außentemperatur eine sonst rasch tödliche Kohlenoxydvergiftung viele Stunden lang, weil sie sich auf die umgebende Temperatur abkühlen und ähnlich winterschlafenden Tieren ihren Stoffwechsel so einschränken, daß sie mit dem geringen, ihnen gebliebenen Rest von Sauerstoffhämoglobin auskommen (*Joh. Bock*[5]). Und Foeten im Mutterleib ertragen ohne unmittelbaren Schaden langanhaltende Morphin- oder Chloroformvergiftung, weil sie ihren Respirationsapparat nicht brauchen, während sie geboren und auf eigene Atmung angewiesen sogar ganz außerordentlich leicht durch die geringsten Mengen von Morphium oder Chloroform unter Respirationslähmung getötet werden; woraus es sich erklärt, daß kurz vor oder während der Geburt eine tiefe Morphium- oder Chloroformnarkose der Gebärenden für das Kind lebensgefährlich ist, nicht aber während der Schwangerschaft.

Synergismus. Nennt man die Schwächung oder Hemmung eines Giftes durch ein anderes „Antagonismus", so kann die einseitige oder gegenseitige Verstärkung als „Synergismus" bezeichnet werden[6]. Hierüber ist nur weniges genauer beobachtet und bekannt: die erhöhte Kohlensäurespannung im Blut (Verminderung der Alkalicarbonate durch Säure-

---

[1] *Rübsamen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 227.
[2] *Chouppe*, C. r. Soc. Biol. 1889.
[3] *Pulst*, Jahrb. f. wissensch. Botan. Bd. 37, S. 205; cf. Ergebn. d. Physiol. 1907, Bd. 6, S. 75.
[4] *Gusserow*, Arch. f. Gyn. 1871, Bd. 3, S. 241; Arch. f. Gyn. 1878, Bd. 13, S. 63.
[5] *Joh. Bock*, Exp. Unders. over kulilte intox. Kopenhagen 1895.
[6] Vgl. *Fühner*, Münchner med. Wochenschr. 1911, S. 179.

vergiftung) begünstigt die Giftwirkung der Chlorate auf die roten Blutkörperchen, vielleicht durch vermehrte Abspaltung freier Chlorsäure.

Ein anderes Beispiel bietet das Zusammenwirken von Cocain und Adrenalin: die Wirkungen des Adrenalins auf die Blutgefäße, die Blasenmuskulatur, den Dilatator der Iris u. s. w. werden durch eine vorgängige oder gleichzeitig beigebrachte, sehr kleine, an sich unwirksame Gabe von Cocain hochgradig verstärkt (*Fröhlich* u. *Loewi*[1]). Um einfache Summation gleichgerichteter Wirkungen handelt es sich dabei nicht, sondern um potenzierte Wirkung[2].

Ein erklärendes Schema dafür haben wir nicht; man hat den Vorgang wohl als Sensibilisierung bezeichnet und damit in Vergleich gestellt mit dem Sensibilisieren lichtempfindlicher Stoffe; oder auch mit dem Beizen der Gespinstfaser in der Färberei.

Praktisch von größerer Wichtigkeit ist der Synergismus der Narkotica, z. B. die kombinierte Wirkung von Scopolamin und Morphin, von Morphin und Äther oder Stickoxydul, von Scopolamin und Urethan, von Magnesiumsulfat und Chloroform[3]. Und eine ähnliche oder vielmehr analoge Erscheinung ist die auffallend starke Beeinflussung des Wärmeregulationscentrums durch kombinierte Wirkung von gewissen Krampfgiften und Schlafmitteln (vgl. S. 535).

Quantitativ noch sicherer läßt sich die Potenzierung bei der Kombination hämolytischer Stoffe feststellen: hämolytische Serummischungen oder Mischungen anderer, gegenseitig indifferenter hämolytischer Stoffe, wie z. B. Saponin mit Ammoniak, verursachen eine viel ausgiebigere Hämolyse, als der Summe der Partialhämolysen entsprechen würde[4].

In allen diesen Fällen handelt es sich um das Zusammenwirken pharmakologisch ungleichartiger Substanzen, während gleichartige ihre Wirkungen einfach summieren (*Bürgi*)[5].

Bei den Mischnarkosen von Äther mit Chloroform oder mit Alkohol schienen die Versuche von *Honigmann*[6] eine Potenzierung allerdings zu ergeben, sie haben sich aber, in einwandfreier Weise angestellt, nicht bestätigen lassen (*Madelung*[6]). Theoretisch ließe sich übrigens eine gewisse Potenzierung begründen: *Fühner*[7] hat gezeigt, daß die Löslichkeit von Chloroform in Wasser durch Äther-

[1] *Fröhlich* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62.

[2] Über Synergismus von Adrenalin und Hypophysenextrakt vgl. *Kepinow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, und *Fröhlich* u. *Pick*, ibid. 1913, Bd. 74, Synergismus von Adrenalin und Schilddrüsenextrakt vgl. *Asher* u. *v. Rodt*, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 223; *Asher* u. *Flack*, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55; *O. Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59; *C. G. Santesson*, Skand. Arch. Phys. 1918, Bd. 37; vgl. auch *H. Börner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79; Lobelin und Nicotin: *Storm van Leeuwen* u. *Wijngarden*, k. Acad. Amsterdam, Sept. 1917; Guanidin und Adrenalin: *D. Burns* u. *A. Watson*, Proc. Phys. Soc. London, Jänner 1920.

[3] Vgl. *Meltzer*, Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 3; *Bürgi*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 2.

[4] *Henri Cernovodeanu*, C. r. Soc. Biol. 1905; C. r. Ac. Sc. 1905, ferner *Arrhenius*, Vers. über Hämolyse. Communicat. de l'Inst. Séroth. de L'État Danois 1908, Bd. 2; jedoch ist ein verstärkter Effekt auch bei der kombinierten Hämolyse keineswegs regelmäßig, unter Umständen tritt im Gegenteil Abschwächung ein — eine Gesetzmäßigkeit ist vorderhand auch hier nicht festzustellen; *Fühner* u. *Greb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 29 u. 348.

[5] *Bürgi* und seine Schüler in zahlreichen Publikationen 1910—1913; Lit. bei *Marie Klammer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 75.

[6] *Honigmann*, Arch. f. klin. Chirurgie 1899, Bd. 58; *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[7] *Fühner*, Münchner med. Wochenschr. 1910.

zusatz gemindert wird, der Teilungskoeffizient des Gemisches zwischen Wasser und Öl (vgl. S. 117) daher zu gunsten einer verstärkten narkotischen Wirkung geändert wird; die Änderung ist aber bei den für die Narkose in Betracht kommenden Verdünnungen der Narkotica so gering, daß sie praktisch nicht bemerkbar wird.

Aus den oben angeführten und ähnlichen Beobachtungen hat *Bürgi*[1] geglaubt, eine allgemein giltige Gesetzmäßigkeit entnehmen zu können, wonach sich ungleichartig wirkende Pharmaka in ihren gleichgerichteten Wirkungsfolgen immer potenzieren, gleichartig wirkende aber einfach summieren. In zahlreichen Nachprüfungen[2] dieses Theorems hat es sich aber nicht bestätigen lassen; das Kombinationsresultat ist jeweils verschieden, u. zw. abhängig u. a. von dem Einfluß, den die angewandten Pharmaka auf ihre Löslichkeit, Eindringungs- und Adsorptionsfähigkeit gegenseitig ausüben. Dieser Einfluß ist nur in wenigen Fällen erkennbar und läßt dann allerdings den Erfolg voraussehen[3].

Abgesehen aber von der gegenseitigen Beeinflussung von Giften hat es immerhin den Anschein, als wenn die Zellfunktion in der Regel stärker und leichter beeinflußt wird, wenn eine geringere Summe verschiedenartiger Bestandteile ihres Protoplasmas in Beschlag genommen, als wenn gleichartige Bestandteile (Angriffspunkte) in größerer Zahl oder in höherem Grade betroffen werden.

Dasselbe gilt augenscheinlich auch von der Einwirkung von Giften auf niedere Organismen. *Lépine*[4] hat zu parenchymatöser Desinfektion eine Mischung mehrerer Antiseptica empfohlen, u. zw. in so hochgradigen Verdünnungen, daß von jeder einzelnen eine schädliche Wirkung weder auf das behandelte Gewebe noch auf die pathogenen Bakterien zu erwarten war. Die Summe dieser verdünnten Antiseptica erwies sich als antiseptisch sehr wirksam, für den Wirt aber völlig unschädlich, weil der größere Teil der Ingredienzien an sich kaum giftig und alle untereinander in ganz verschiedener, d. h. nicht summationsfähiger Weise giftig waren. Berücksichtigt man die von *Lépine* angewendeten Verdünnungen, so läßt sich die antiseptische Wirkung der Gesamtmischung durch einfache Addition nicht erklären. Systematische Untersuchungen über potenzierte Wirkungen von antiseptischen Mischungen liegen indessen kaum vor[5].

Neuerdings ist das Kombinationsverfahren unter einem etwas anderen Gesichtspunkt von *P. Ehrlich* zur Bekämpfung von Trypanosomen angewendet worden; er fand, daß die Kombination von wenig wirksamen Trypanfarbstoffen mit anderen ebenfalls wenig giftigen

---

[1] *Bürgi* und seine Schüler in zahlreichen Publikationen 1910—1913; Lit. bei *Marie Klammer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 75.

[2] *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34; *v. Issekutz, Pflügers* Arch. 1912, Bd. 151; *Zorn*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12, u. a. m.

[3] Vgl. dazu *Fühner*, Über Synergismus der Gifte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, 1913, Bd. 75, und 1917, Bd. 82. Bei der gemischten Wirkung von Urethan und Magnesiumsalz beruht die potenzierende Wirkung des letzteren darauf, daß es die Verteilung des Urethans im Organismus derart ändert, daß die giftempfindlichen Zellen davon mehr speichern als in der Norm. Ebenso wird durch Äther die Morphiumverteilung wirksamer und die Morphiumvergiftung dadurch verstärkt. *O. Mansfeld, Pflügers* Arch. 1915, Bd. 161. Kritische Untersuchungen über Synergismus: *Storm van Leeuwen* u. *le Heux, Pflügers* Arch. 1916, Bd. 116, und 1919, Bd. 174.

[4] *Lépine,* Rev. de méd. 1886, S. 184; derselbe Gedanke später aufgenommen von *Rotter,* Zentralbl. f. Chir. 1888.

[5] Auf einem ganz anderen, nämlich rein physikalischen Grund beruht der Synergismus der Phenole und Kresole mit Salzlösungen (vgl. darüber S. 571). Zusammenstellung der Literatur s. bei *Bürgi,* Chem. Desinfektionslehre in *Kolle-Wassermanns* Handb. 1913, III., S. 543 ff.

Farbbasen stark wirksame Mischungen ergibt, ebenso wie eine passende Kombination mit Arsenverbindungen[1].

Wahrscheinlich übrigens liegt das gleiche Prinzip auch der günstigen therapeutischen Wirkung zu grunde, die die ältere Medizin so vielfach durch gemischte Arzneien zu erzielen suchte; es sei nur an die praktisch erprobte Vereinigung von Abführmitteln erinnert.

Überempfindlichkeit.

Konnte im vorangehenden Abschnitt durch den Antagonismus oder richtiger durch gegenseitige Bindung oder Zerstörung chemischer Stoffe wenigstens ein Teil der Immunitätserscheinungen erklärt werden, so lassen sich auf der anderen Seite einige Formen der Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie durch Synergismus verständlich machen. So erklärt sich vielleicht nach den vorher angeführten Beobachtungen die hochgradige Empfindlichkeit mancher Menschen gegenüber dem Cocain durch einen bei ihnen von vornherein prävalierenden Tonus des sympathischen, durch Adrenalin in Erregung gehaltenen Nervensystems, so daß schon die geringste Steigerung dieser Erregung zu stürmischen Symptomen führt.

Ähnlich wird von *Eppinger* u. *Heß*[2] eine abnorm hohe Empfindlichkeit für Pilocarpin auf schon vorhandenen hohen Vagustonus zurückgeführt, den die Autoren der Wirkung eines vagotonischen Hormons zuschreiben.

Kalkmangel.

Fröhlich und *Chiari*[3] haben gezeigt, daß die Entziehung von Kalk die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems ebenso wie die der cerebrospinalen motorischen Nervenendigungen für Giftwirkungen hochgradig steigert; eingeführte Substanzen oder eigene Stoffwechselprodukte, wie Oxalsäure, die dem Körper Kalk entziehen, machen ihn für die entsprechenden Giftwirkungen abnorm empfindlich. Ebenso aber auch für manche entzündungserregende Stoffe: denn nach den Untersuchungen von *Chiari* und *Januschke*[4] ist der Kalkgehalt der Gewebe bestimmend für den Grad der Gefäßdurchlässigkeit und für die von ihr abhängigen Transsudationsvorgänge: Anreicherung mit Kalk verhindert die Bildung von Transsudaten und Ödemen, Entziehung von Kalk steigert sie, und auch an der äußeren Haut ist die Reaktion auf entzündliche Reize im gleichen Sinne vom Kalkgehalt abhängig (vgl. S. 560).

Kalk ist aber sicher nicht der einzige Bestandteil des Protoplasmas, von dessen wechselnder Menge die jeweilige Reaktionsfähigkeit für Gifte abhängt; er ist nur ein genauer erkanntes und untersuchtes Paradigma für die Bedeutung der „Säftemischung" überhaupt und läßt voraussehen, daß die merkwürdige Empfindlichkeit mancher Individuen für gewisse Stoffe (Morphium, Erdbeeren, Krebse, Austern u. a.) tatsächlich, wie der alte Name sagt, auf einer eigenartigen

---

[1] *Ehrlich*, Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9—12, und Chemotherapie, Vortrag, XVII. internat. Med. Kongr. Aug. 1913, London.

[2] *Eppinger* u. *Heß*, Die Vagotonie. Hirschwald, Berlin 1910.

[3] *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214.

[4] *Chiari* u. *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

chemischen Zusammenmischung, „Idiosynkrasie" (σύγκρασις, Mischung), der Gewebssäfte und Protoplasmen beruht[1].

Ein anderes Beispiel der „Umstimmung", d. h. der abnorm gewordenen Reaktion der Organe bieten die Versuche von *Cushny* und *Gunn*[2] am isolierten, mit Ringerlösung durchströmten Herzen eines Kaninchens: seine Coronargefäße werden nun vom eigenen Serum oder auch Plasma abnorm verengt.

Überempfindlichkeit. Gewisse andere Formen der Überempfindlichkeit sind ihrem Wesen nach noch kaum erklärlich, insbesondere die erworbene cellulare Überempfindlichkeit für manche Toxinwirkungen. Vergiftet man ein Tier mit kleinen, kaum oder gar nicht manifest wirkenden Gaben von Tetanusgift, so wird das Centralnervensystem des Tieres für die Giftwirkung überempfindlich, so daß dann sonst unwirksame Mengen Gift schweren Tetanus erzeugen[3].

An immunisierten Tieren, deren Säfte das Gift neutralisierende Antitoxine enthalten, kann die Überempfindlichkeit des Centralnervensystems leicht durch Impfung der Nervenstämme oder des Centralnervensystems selbst mit Tetanusgift nachgewiesen werden[4]. Noch deutlicher manifestiert sich die Überempfindlichkeit an Tieren, die einmal mit einer schwach krankmachenden, d. h. nur schwachen lokalen Tetanus erzeugenden Dosis intraneutral vergiftet worden sind; es tritt dann keine Antitoxinbildung ein, dagegen nach Verlauf von 2—3 Wochen eine hochgradige Überempfindlichkeit, so daß nach subcutaner Impfung mit sonst unwirksamen Giftmengen schwerer Tetanus ausbricht (*O. Loewi* u. *H. Meyer*[5]).

Der Vorgang ließe sich als Folge einer Summationswirkung verstehen, wenn dem nicht die Paradoxie entgegenstände, daß zwei oder mehrere in langen Zwischenräumen hintereinander am Rückenmark angreifende, sehr kleine Giftmengen zusammen eine viel stärkere Vergiftung erzeugen als eine einmalig beigebrachte, um das Vielfache größere Giftdosis; es sei denn, daß die für die Tetanusvergiftung an sich indifferenten Gewebe (Bindegewebe etc.) im Vergleich zu dem Nervenprotoplasma von einer großen (konzentrierten) Giftdosis verhältnismäßig mehr oder rascher binden als von einer sehr geringen verdünnten, so daß von letzterer relativ mehr von den Nerven aufgenommen werden könnte; d. h. also, daß die Verteilung des Giftes bei verschiedener Konzentration wesentlich verschieden ausfiele. Auf ein solches Verhalten ist schon oben S. 630 hingewiesen worden. Sonst bleibt nur die einstweilen nicht weiter erklärbare Annahme, daß die erstmalige unterschwellige Vergiftung allmählich eine langanhaltende Zustandsänderung des Rückenmarks herbeiführt, durch die seine Reaktionsfähigkeit für das Gift hochgradig gesteigert wird. Das wäre dann eine „Sensibilisierung", eine echte cellulare Überempfindlichkeit.

[1] Vgl. dazu *Reid Hunt*, The effects of a restrictet diet and of various diets upon the resistance of animals to certain poisons. Hygienic Labor. Bulletin Nr. 69, Washington, Juni 1910; ferner *Luithlen*, Tierversuche über Hautreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20, und Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung und Vergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, und *H. Elias*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, Bd. 7.

[2] The Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1913, Vol. V, Nr. 1.

[3] cf. *v. Behring*, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten 1899. Urban und Schwarzenberg.

[4] *H. Meyer* u. *Fr. Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 369.

[5] *O. Loewi* u. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. *Schmiedeberg*-Festschrift, S. 355.

Eine gewisse Analogie bieten übrigens die sog. autokatalytischen Vorgänge. Unter Katalysatoren versteht man Stoffe, die gewisse chemische Reaktionen beschleunigen oder erleichtern. Es gibt nun chemische Reaktionen, durch die ein sie selbst beschleunigender Katalysator entsteht, so daß die Reaktion, wenn sie erst einmal begonnen hat, mit stetig wachsender Schnelligkeit und Intensität fortschreitet, d. h. daß die aufeinander reagierenden Elemente füreinander „sensibilisiert“ werden. Zahlreiche biochemische Prozesse tragen diesen progressiven Charakter[1].

Ähnlich scheint es mit der wiederholten schwachen Diphtherievergiftung der Meerschweinchen, die darauf kaum mit Antitoxinbildung reagieren, zu stehen (*Behring* u. *Kitashima*[2]).

Anaphylaxie.

Anders verhält es sich mit einer Reihe von Überempfindlichkeitserscheinungen, die von *Richet*[3] mit dem Namen der Anaphylaxie (gemeint ist Aphylaxie, soviel wie Schutzlosigkeit) bezeichnet worden sind.

Wird einem Tiere irgend eine körperfremde, eiweißartige Substanz, ob giftig oder nicht, subcutan oder intravenös beigebracht, so ruft nach Ablauf einiger Wochen die intravenöse Injektion einer geringen Menge derselben eiweißartigen Substanz, u. zw. nur dieser, sehr rasch und stürmisch eine schwere, oft tödliche Vergiftung hervor, die ihrem Wesen nach immer die gleiche ist, welcher Art auch die verwendete albuminoide Substanz gewesen sein mag. Das Wirkungsbild ist jedoch bei verschiedenen Tierarten verschieden: an Hunden zeigt es Lähmung der arteriellen Gefäße, Erbrechen, Durchfall, Atemnot, allgemeine Muskelschwäche und Insensibilität, am Meerschweinchen hauptsächlich peripher ausgelösten Krampf der Bronchialmuskulatur, Lungenstarre und dadurch mechanische Aufhebung der Atmung. Ganz ähnliche Erscheinungen sowohl an Hunden wie Meerschweinchen ruft eine intravenöse Injektion von *Witte*-Pepton hervor (*Biedl* u. *Kraus*)[4], so daß angenommen worden ist, daß das anaphylaktische Gift identisch sei mit einem in diesem Pepton enthaltenen Stoffe.

Danach hätte es den Anschein, als habe sich infolge der ersten Injektion des „Antigens“ im Tierkörper allmählich ein specifischer Antikörper gebildet, der durch Zusammentreffen mit dem gleichen Antigen einen vom peptischen Ferment des Blutplasmas angreifbaren und spaltbaren Körper (Präcipitin) liefert, aus dem bei dieser Spaltung jenes peptische anaphylaktische Gift entsteht, das den Chok hervorruft. Ist der Chok überstanden, so ist das Tier nunmehr gegen das Antigen immun.

Diese Annahme eines so im circulierenden Blut entstehenden Giftes — des Anaphylatoxins — ist jetzt nicht mehr zutreffend. *Dale*[5] hat gezeigt, daß der von Blut und Serum völlig freigewaschene glatte Muskel (Uterus, Darm, Bronchialmuskel) des mit einem Antigen vorbehandelten Meerschweinchens hochgradig und specifisch empfind-

---

[1] Vgl. die interessante Erörterung von *Br. Robertson,* The Monist 1910, S. 368.

[2] *Behring* u. *Kitashima,* Berliner klin. Wochenschr. 1901, S. 157.

[3] *Richet, Pflügers* Arch. 1905, Bd. 108, S. 369; Traveaux du lab. de phys. 1909, Bd. 6, und Journ. médical franc. 15. Sept. 1910.

[4] *Biedl* u. *Kraus*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 1.

[5] *Dale,* The Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1913, Vol. IV, Nr. 3.

lich geworden ist für die einmalige reizerzeugende Einwirkung geringster Spuren dieses Antigens; Ähnliches war schon von *Schultz*[1] am tierischen Darm, von *Bloch* u. *Massini*[2] an Hautstückchen, die einem specifisch sensibilisierten Menschen entnommen und einem gesunden transplantiert waren, beobachtet worden; *Hashimoto* u. *E. Pick*[3] ferner haben nachgewiesen, daß durch die Vorbehandlung mit Antigen (Pferdeserum) der intravitale Abbau in der Leber vom Meerschweinchen auf das Doppelte bis Dreifache des Normalen gesteigert wird, u. zw. ganz unabhängig von dem Gehalt des Blutes an eiweißabbauenden Fermenten, daß aber nach der den anaphylaktischen Chok verursachenden Reinjektion von Antigen der autolytische Abbau der Leber völlig gehemmt ist. Sowohl die anaphylaktische Sensibilisierung der glatten Muskeln (*Dale*) wie die eben erwähnte der Leberzellen läßt sich mit dem Serum vorbehandelter Tiere auch an normalen, frisch entnommenen Organen in vitro herbeiführen. Diese Tatsachen machen es sehr wahrscheinlich, daß infolge der primären Antigenbehandlung eines Tieres im Blut desselben nach jeweils bestimmter Inkubationszeit nicht ein direkt wirkendes Gift, sondern eine Substanz auftritt, welche die Körperzellen selbst „sensibilisiert“, d. h. derart verändert, daß sie nun unmittelbar auf die Einwirkung geringster Spuren des betreffenden Antigens mit einer einmaligen, abnorm heftigen Reaktion, d. h. Betätigung ihrer physiologischen Funktion antworten, worauf dann eine völlige Unerregbarkeit gegenüber demselben Antigen hinterbleibt[4]. Mit dieser Auffassung der Anaphylaxie als einer humoral eingeleiteten cellulären specifischen Sensibilisierung tritt sie ganz allgemein in Analogie zu den auffälligen Erscheinungen der Gewebsüberempfindlichkeit[5] nach wiederholter Infektion mit Vaccine, mit dem Heufiebergift, dem Tuberkulosegift und anderen bakteriellen Toxinen sowie mit Crepitin, dem von *Richet* untersuchten Gift von Hura crepitans, und vielleicht auch zu den hie und da beobachteten Idiosynkrasien gegenüber einigen chemisch definierten Stoffen, wie namentlich Jodoform und Antipyrin, die an disponierten Personen regelmäßig Exantheme oder Ödeme mit Fieber und Mattigkeit hervorrufen.

Die sensibilisierende Substanz hält sich lange Zeit, mitunter viele Jahre lang, im Blut und kann durch Serumtransfusion auf normale Individuen übertragen werden, so daß diese auf das entsprechende Antigen ebenfalls mit akutem anaphylaktischen Chok reagieren[6].

---

[1] *Schultz,* Hyg. Lab. Bull. Washington 1912.

[2] *Bloch* u. *Massini,* Zeitschr. f. Hyg. 1909, Bd. 63.

[3] *Hashimoto* u. *E. Pick,* Zentralbl. d. Physiol. 1913, Bd. 27, Nr. 16, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, S. 89.

[4] Damit nähern wir uns wieder der ursprünglich von *Richet* gegebenen und experimentell begründeten Erklärung der Anaphylaxie, jedoch mit dem Unterschied, daß nach *Richet* die im Serum des vorbehandelten Tieres entstandene Substanz, sein „Toxogénine“, das Antigen unmittelbar zum anaphylaktischen Gift macht, nach den obigen Ausführungen aber die Gewebszellen den Angriffspunkt des „Toxogenins“ bilden, durch das sie für das Antigen sensibilisiert werden. Vgl. *Richet,* Ann. de l'Inst. Pasteur, Okt. 1909 u. Aug. 1910.

[5] Vgl. *v. Pirquet,* Allergie l. c.

[6] Literatur: *E. Seligmann* in *Oppenheimers* Handbuch d. Biochemie. Jena 1913, Erg.-Bd., und namentlich *R. Doerr* in *Kolle-Wassermann,* Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Jena 1913, Bd. 2.

Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß jene „sensibilisierende Substanz" identisch ist mit dem, was man als „Immunkörper" oder im speziellen bei Toxinvorbehandlung als „Antitoxin" bezeichnet, wodurch sich ohneweiters auch die Tatsache deuten ließe, daß an den gegen Tetanus- oder Diphtherietoxin aktiv immunisierten Tieren die Organzellen, sofern das entstehende Antitoxin sie erreicht und imprägniert, für das Toxin allmählich überempfindlich werden[1].

Am Menschen ist die anaphylaktische Vergiftung namentlich bei der Behandlung mit Heilserum gegen Diphtherie, Tetanus, Scarlatina u. s. w. zur Beobachtung gekommen, u. zw. unter den Symptomen von Hautexanthemen, Ödemen, Fieber, Übelkeit, Kollaps. Die gleichen Erscheinungen kommen aber bei specifisch empfindlichen Individuen auch nach dem Genuß gewisser Speisen (Eiereiweiß u. a.) vor und sind ebenfalls als eine irgendwie erworbene anaphylaktische Disposition gedeutet worden (*C. Bruck, Klausner*[2]).

Die idiosynkratischen Dispositionen sind nach *Brucks* Versuchen durch das Blutserum auf Tiere übertragbar und scheinen dem Autor auch auf Anaphylaxie zu beruhen[3]. Er nimmt an, daß durch die chemische Einwirkung dieser Substanzen im Körper etwas von einem heterologen Eiweiß sich bilde, das als Antigen wirksam sei; infolge der erneuten Applikation des Medikaments werde von neuem dies heterologe Eiweiß gebildet und löse den anaphylaktischen Anfall aus.

Die tatsächlichen Angaben *Brucks* sowie ihre Deutung sind aber als unhaltbar zurückgewiesen worden von *Zieler*[4] und von *Luigi Stropeni*[5] (betr. Jodoform).

Nach *Bloch*[6] sind jodoformüberempfindliche Personen auch überempfindlich gegen alle vom Methan direkt abgeleiteten Radikale: ihr Zellprotoplasma habe eine enorm gesteigerte Affinität zur Methylgruppe.

Bei der Erörterung der pharmakologischen Wirkungen ist wiederholt auf die in pathologischen Zuständen geänderte Funktion und Reaktion der Organe und somit auf abgeänderte Bedingungen der Giftwirkungen hingewiesen worden. Dabei mußten wir uns in vielen Fällen auf klinische Erfahrungen und Beobachtungen stützen, denn abgesehen von den experimentellen Infektionen lassen sich nur wenige den menschlichen Erkrankungen gleichartige Störungen am Tiere hervorrufen und analysieren. Wo dies auf experimentell-pathologischem Wege gelungen ist, hat die Pharmakologie ihre am gesunden Tierorganismus gewonnenen Grunderkenntnisse immer auch am kranken Tier — den abgeänderten Bedingungen Rechnung tragend — erweitern und spezialisieren können: so bei der Untersuchung der Antipyretica, der Herz- und Kreislaufsmittel, der die Atmung, die Blutbildung, den Stoffwechsel, die Entzündungsvorgänge beeinflussenden Mittel u. s. f. Sie hat so durch experimentelle Therapie nicht nur für die ätiotrope, sondern auch für die symptomatische, d. i. organotrope Behandlung vieler krankhafter Störungen die Erklärung und theoretische Begründung unmittelbar geben können.

Immer aber bleibt, soweit nicht rein ätiotrope Wirkungen in Frage kommen, die eigentliche Grundlage der pharmakologischen Erkenntnisse

[1] Vgl. *v. Behring* u. *Kitasato*, Berliner klin. Wochenschr. 1901, Nr. 6, u. Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Berlin u. Wien 1899, S. 1051 ff.

[2] *Bruck*, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42; *Klausner*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 27 u. 38.

[3] Bestätigt von *Klausner*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 3 (Antipyrinüberempfindlichkeit vom Menschen auf Meerschweine übertragen).

[4] *Zieler*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Bd. 59, S. 401.

[5] *Luigi Stropeni*, Arch. di Farmac. sperim. Turin 1912, XIV, S. 200.

[6] Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911, IX, 1.

und ihrer Schlußfolgerungen der analysierende Versuch am normalen Tier oder Tierorgan. Da ist denn die Frage durchaus berechtigt, ob und inwieweit diese Schlußfolgerungen gelten dürfen auch für die Pharmakologie des gesunden und insbesondere des kranken Menschen.

Die Organe des Menschen und ihre Reaktionen unterscheiden sich, wenn vom Großhirn und von der Hautoberfläche abgesehen wird, nicht wesentlich von denen der Säugetiere, so daß die am Tierorganismus gefundenen pharmakologischen Gesetze grundsätzlich auch auf den Menschen sich übertragen lassen. Daß aber trotzdem die pharmakologischen Phänomene des Tierversuchs keineswegs immer mit den therapeutischen Beobachtungen am Krankenbett ohneweiters übereinstimmend gefunden werden, hat seine guten, freilich nicht immer deutlich erkannten Gründe. In der Tat ist es die ausgesprochene oder stillschweigend gehegte Ansicht vieler Ärzte, daß die Arzneiwirkungen am kranken Menschen sich keineswegs mit den am Tier experimentell beobachteten decken, daß letztere für die Therapie im großen und ganzen wertlos, die Erfahrungen am Krankenbette aber allein für den Arzt maßgebend seien.

Den Schein hat diese Ansicht für sich. Gewiß wird auf Grund jener „Erfahrungen" der Arzt ein erfolgreicher Therapeut sein können, so gut wie der erfahrene Bauer ein guter Landwirt. Und es wäre ein Unglück, wenn Boden bestellen und Kranke behandeln nicht auch ohne theoretische Einsicht anginge; denn diese ist keineswegs allgemeines Bedürfnis oder gar Gemeingut. Ja, es ist gar nicht zweifelhaft, daß der Praktiker ohne alle Theorie ein zunächst viel brauchbarerer Landwirt oder Arzt sein wird als der Theoretiker ohne alle praktische Erfahrung. Fortschritte aber — auch in der Praxis, wie z. B. die Verwendung künstlicher Düngemittel — werden mit seltenen Zufallsausnahmen nicht ohne die Theorie gemacht, und schon darum allein, von anderem zu schweigen, ist sie der praktischen Therapie im ganzen unentbehrlich. Jener irreführende Schein aber ist aufzuklären: wenn die Theorie ein Wegweiser für die Praxis sein soll, so darf sie gar nicht von der sichergestellten praktischen Erfahrung abweichen; und tatsächlich gibt es ganz und gar keinen Gegensatz zwischen richtiger Theorie und richtig gedeuteter Erfahrung und Praxis. In Wahrheit besagt der oft behauptete Widerspruch zwischen pharmakologischer Theorie und klinischer Erfahrung, wie zwischen Theorie und Praxis überhaupt, nichts weiter, als daß aus experimentell gewonnenen Prämissen falsch gerichtete oder zu weit gehende Schlüsse gezogen und darum zu einer unrichtigen Theorie verarbeitet worden sind: wo, wie in aller angewandten, insbesondere in der biologischen Wissenschaft, die zureichenden und notwendigen Bedingungen des Experimentes sehr zahlreich und nur nach und nach erforschbar und beherrschbar sind, werden die scheinbaren Inkongruenzen zwischen Theorie und Praxis sich immer noch aufdrängen; ganz besonders häufig in der medizinischen Therapie, wo der Erfolg in den meisten Fällen gar nicht die unmittelbare, allein experimentell beherrschbare Wirkung eines Arzneimittels ist, sondern eine an jene durch viele Zwischenglieder geknüpfte Folge.

Am Darm z. B. kann die *Folge* der Opiumwirkung sich äußern in Entleerung nach tagelanger Verstopfung oder umgekehrt in Verstopfung nach tagelanger Diarrhöe (vgl. S. 212); an den Nieren kann die Pilocarpinwirkung je nach Umständen Vermehrung oder Verminderung der Diurese zur Folge haben (vergleiche S. 427) u. s. f.

Es ist daher ein von vornherein vergebliches und deshalb auch unberechtigtes Verlangen, die folgenreiche Wirkung eines Arzneimittels bei jedem einzelnen Krankheitszustand aus pharmakologischen Experimenten *allein* abzuleiten und voraus zu berechnen, so wenig wie es möglich ist, aus einer sicher erkannten Krankheitsursache, etwa der Typhusinfektion, das sich entwickelnde Erkrankungsbild vorauszusehen; auch da treten von Fall zu Fall verschiedene sekundäre Folgen der primären Störung auf, die, wie die Bezeichnung „Symptome“ richtig andeutet, von zufälligen Umständen bedingt sind, ebenso wie die Symptome, die der Arzneiwirkung folgen. Um diese den therapeutischen Erfolg bedingenden „Folgen“ einigermaßen vorauszusehen, bedarf es der richtigen Beurteilung des Zustandes aller in Betracht kommenden Körperorgane, und hier hat, weil es sich einstweilen immer nur um Schätzungen handeln kann, die *Kunst* und die durch Erfahrung gereifte *Intuition* des Arztes einzusetzen und an das theoretische *Wissen* anzuknüpfen.

Sachregister.

Die angeführten Zahlen bedeuten die Seitenzahlen.

A.

B.

C.

D.

F.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

